

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-99. — N° 50.

RECHERCHES

SUR LE

PASSAGE DES SUBSTANCES SOLUBLES

du Fœtus à la Mère

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Décembre 1898

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri HOCHWELKER

Né le 21 Juillet 1874, à Châtellerault (Vienne),

Élève de l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Décembre 1898

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1898-99. — N° 50.

RECHERCHES

SUR LE

PASSAGE DES SUBSTANCES SOLUBLES

du Fœtus à la Mère

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 28 Décembre 1898

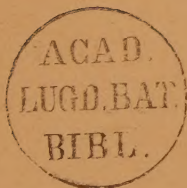
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri HOCHWELKER

Né le 21 Juillet 1874, à Châtelleraut (Vienne),

Élève de l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Décembre 1898

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES
MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	{ MM. LÉPINE.
	BONDET.
Cliniques chirurgicales.	{ OLLIER.
	PONCET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique.	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales.	PIERRET.
Physique médicale.	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique.	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Zoologie et Anatomie comparée.	LORTET.
Anatomie	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.	RENAUT.
Physiologie.	MORAT.
Pathologie interne	TEISSIER.
Pathologie externe	AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales	MAYET.
Anatomie pathologique.	TRIPIER.
Médecine opératoire.	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée.	ARLOING.
Médecine légale	LACASSAGNE.
Hygiène.	BARD.
Thérapeutique.	SOLLIER.
Pharmacie.	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants. WEILL, agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx LANNOIS, agrégé.
Accouchements. POLLOSSON (A.) —
Botanique. BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	ROLLET.	DURAND.	PAVIOT.
CONDAMIN.	ROUX.	DOYON.	NOVE-JOSSERAND
COURMONT.	COLLET.	BARRAL.	BERARD.
DEVIC.	BOYER.	MOREAU.	BORDIER.
POLLOSSON (A.)	VALLAS.	PIC.	SAMBUC.
ROCHET.	SIRAUD.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. ARLOING, Président ; M. LANNOIS, Assesseur ;
MM. DOYON et PIC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MADAME MARCKERT

Ma Grand'Tante bien-aimée

A MON ONCLE

M. le capitaine d'artillerie **Marckert**

A MES PARENTS

A MES AMIS

L'idée première de ce travail revient à M. le D^r Briau : nous le remercions bien sincèrement de son obligeance à notre égard.

M. le professeur agrégé Lannois a bien voulu nous laisser profiter des résultats de ses travaux et nous a toujours guidé avec bienveillance dans l'accomplissement de notre tâche : nous l'assurons de notre profonde gratitude.

M. le D^r Guinard, professeur à l'Ecole vétérinaire, a bien voulu collaborer à nos recherches et nous aider de ses conseils éclairés ; c'est à lui que nous devons en partie la valeur expérimentale de notre thèse : qu'il reçoive ici l'expression de notre entière reconnaissance.

C'est dans le laboratoire de M. le professeur Arloing que nous avons fait nos expériences, il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse ; nous lui adressons nos plus respectueux remerciements.

M. le médecin-major Sieur, professeur agrégé au Val-de-Grâce, nous a témoigné pendant son séjour à l'Ecole de nombreuses marques de sympathie ; nous tenons à l'assurer de notre vive reconnaissance ; nous nous efforcerons de nous montrer digne de l'intérêt qu'il nous a porté.

M. le médecin-major J. Rouchaud, s'est toujours montré à notre égard d'une bienveillante sollicitude ;

nous n'oublierons pas ses aimables conseils et nous garderons toujours le meilleur souvenir du charmant accueil que nous avons reçu dans sa famille.

Pendant notre séjour à Lyon, M. le Dr J. Tellier, nous a toujours accueilli avec une bienveillance toute amicale; nous avons eu plusieurs fois recours à son extrême obligeance, qu'il veuille bien croire à notre inaltérable reconnaissance.

En quittant l'Ecole du Service de Santé Militaire, nous tenons à assurer nos chefs de notre profonde gratitude.

Nous réunirons dans un même sentiment de reconnaissance tous nos maîtres des hôpitaux civils et militaires, qui, dans le cours de notre instruction médicale, nous ont témoigné de l'intérêt.

Enfin, nous avons trouvé parmi nos camarades de promotion, quelques amis sincères et dévoués : qu'ils soient assurés de notre meilleur souvenir.

En particulier, ces trois années d'école nous ont étroitement uni au Dr R. Rouchaud ; sa solide amitié a fait dissiper bien des ennuis, son humeur franche et gaie a toujours distrait nos heures de liberté. Lorsque les hasards de la vie de garnison nous sépareront, nous garderons toujours précieusement le souvenir de sa sincère affection.

H. H.

INTRODUCTION

La question du passage des substances du fœtus à la mère n'a été que fort peu étudiée. On trouve partout l'exposé de nombreux et intéressants travaux sur le passage à travers le placenta, de la mère au fœtus, d'éléments solubles ou même figurés (microbes); on ne trouve presque rien sur les échanges qui se font du fœtus à la mère.

Au commencement de cette année, MM. Lannois et Briau ont, par des expériences très concluantes, confirmé l'existence de ces échanges fœto-maternels; elles ont été reprises depuis par MM. Baron et Castaigne et par M. Charrin: ce dernier, en particulier, a soumis à l'expérimentation la transmission de toxines du fœtus à la mère.

MM. Lannois et Briau ont bien voulu nous laisser profiter des résultats de leurs travaux; nous y joindrons ceux des expériences que nous avons faites en collaboration avec M. le D^r Guinard, dans le laboratoire de M. le professeur Arloing et nous appuierons nos conclusions en montrant l'importance clinique de la question.

Nous diviserons notre travail en trois chapitres:

I. *Historique.* — Exposé des diverses expériences, antérieures à 1898, se rattachant plus ou moins directement à la question. Nous diviserons ces expériences en deux groupes, suivant que les injections expérimentales ont été faites dans l'amnios ou dans le fœtus lui-même.

II. *Partie expérimentale proprement dite.* — Nous nous occuperons exclusivement des injections faites dans le fœtus lui-même :

a) Expériences de MM. Lannois et Briau, injections de substances solubles (salicylate de soude, iodure de potassium, bleu de méthylène).

b) Expériences de MM. Baron et Castaigne, injections de substances solubles ;

 < à des fœtus d'animaux (iodure de potassium) ;
 < à des fœtus humains (bleu de méthylène).

c) Expériences de M. Charrin, injections de toxines (diphthéritique et pyocyanique).

d) Expériences faites en collaboration avec M. le D^r Guinard ; injection de rouge de M. Cazeneuve (rosaniline trisulfonate de soude) chez des animaux de laboratoire.

III. *Partie clinique.* — A. L'histoire de la syphilis semble nous offrir dans la syphilis conceptionnelle telle que l'enseigne Fournier, un exemple de transmission de substances du fœtus à la mère à travers le placenta ; nous verrons dans quelle mesure l'expérimentation nous permet d'expliquer cette forme de syphilis ainsi que certaines bizarreries de l'hérédité, désignées sous le nom de phénomènes de télégonie.

B. Dans le domaine de la pathologie puerpérale, nous apprécierons le rôle attribué au fœtus, qui, par des toxines transmises à travers le placenta, serait la cause de l'auto-intoxication maternelle et, par suite, des divers accidents gravidiques (théorie fœtale de l'éclampsie).

Conclusions.

RECHERCHES
SUR LE
PASSAGE DES SUBSTANCES SOLUBLES
du fœtus à la mère

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'anatomie nous apprend qu'il n'y a pas de communication vasculaire directe entre le fœtus et la mère, mais qu'une admirable disposition préside à la nutrition et au développement du produit de la conception : des milliers de villosités plongent dans le sang de la mère, où elles puisent des éléments de vie avec d'autant plus de facilité qu'elles ont une surface considérable et que dans leur cavité le sang du fœtus circule avec activité.

C'est, conformément aux lois osmotiques, que le fœtus prend à sa mère les matériaux qui lui sont indispensables; les éléments du plasma passent des sinus placentaires dans les capillaires des villosités, en vertu du courant endosmotique, qui se fait du liquide le plus riche en principes nutritifs, le plus dense, vers le liquide le plus pauvre en matériaux, le moins dense, de la mère au fœtus.

Or, puisque le fœtus ne peut prendre que par osmose à sa mère les éléments nécessaires à sa nutrition, pour qu'il se passe au niveau du placenta des phénomènes d'endosmose vers le fœtus, il est absolument nécessaire qu'il existe un courant exosmotique vers la circulation maternelle.

C'est pour cette raison d'ordre purement physique que M. X. Delore admet que « le courant exosmotique est non moins certain que l'endosmose ; d'après les lois connues, il y a donc apport de matières dissoutes dans le sang de fœtus ».

Si maintenant nous passons de considérations purement logiques et rationnelles aux faits d'expérimentation, nous arrivons par déduction aux mêmes conclusions.

On connaît les expériences classiques de Magendie, Hoppe-Seiler, Zweifel, relatives au passage à travers le placenta de différentes substances contenues dans la circulation maternelle ; d'autre part, les recherches de Fehling, Gusserow, Benicke, Porak, sur la dialyse à travers le placenta des médicaments absorbés par la mère. De même, nous savons aujourd'hui que certaines maladies virulentes, telles que la variole, la scarlatine, la rougeole passent de la mère au fœtus par la voie placentaire ; que c'est nécessairement par la même voie que s'effectue la transmission de la mère au fœtus pour certaines maladies à microbes bien déterminés, comme la septicémie expérimentale aiguë, le choléra des poules, etc.

Enfin Strauss et Chamberland ont achevé de renverser la vieille théorie qui faisait du placenta un filtre parfait, dont n'approche aucun filtre artificiel, aucun filtre de laboratoire, en montrant que la bactériémie du charbon peut traverser le placenta et infecter le fœtus ; de cette façon,

dans bon nombre de cas le sang du fœtus contient des bactériidies et est virulent comme le sang de la mère.

Pourquoi alors, si en vertu de ces preuves expérimentales, il y a endosmose possible à travers le placenta de la mère au fœtus pour des substances solubles, comme pour des éléments figurés, ce même placenta ne serait-il pas dialysable pour un courant inverse et n'y aurait-il pas exosmose, du fœtus à la mère, des produits de désassimilation, des déchets de nutrition, de toxines, en un mot transmission de substances provenant du fœtus ?

Les premières recherches sur les échanges du fœtus à la mère n'ont pas été très concluantes : en réalité, ces premières expériences n'ont été qu'incidemment tentées ou ne sont qu'implicitement contenues dans des travaux généraux sur le placenta. Telles sont d'abord les expériences de Zweifel et Zuntz sur l'hématose fœtale et de Charpentier et Butte sur l'intoxication par l'urée.

ZWEIFEL, expérimentant sur des lapines pleines, qu'il faisait respirer artificiellement ou qu'il rendait apnéiques à volonté, constata que, lorsque la mère respirait, le sang de la veine était rouge et celui des artères, noir ; lorsqu'au contraire on empêchait la mère de respirer, le sang prenait la même coloration dans les deux vaisseaux et même il devenait plus noir dans la veine que dans les artères. Ceci tiendrait, d'après Zweifel et Zuntz, à ce que, par suite de l'asphyxie résultant de la suppression de la respiration, le sang maternel devient moins riche en oxygène que celui du fœtus et qu'alors les échanges se font en sens inverse ; non seulement le fœtus ne reçoit plus d'oxygène de la mère, mais il lui en fournit un peu.

C'est ce qui explique pourquoi, dans les cas où la mère succombe par asphyxie simple sans intoxication, le fœtus

meurt rapidement, parce que le sang maternel emprunte au sang fœtal l'oxygène qui ne lui parvient plus par les voies respiratoires. Aussi la mort du fœtus survient-elle avec plus ou moins de rapidité suivant qu'il cède plus ou moins facilement de l'oxygène à la mère, d'après la composition du sang maternel.

PREYER, qui a repris les expériences de Zuntz arrive aux mêmes conclusions.

Ainsi, lorsque la mère succombe à l'asphyxie par le charbon, son sang est impropre à l'absorption de l'oxygène par les globules sanguins : la mort du fœtus arrive alors beaucoup plus lentement que si la mère meurt d'asphyxie simple.

Il y a ainsi une véritable respiration au niveau des villosités placentaires et qui est constatée par l'analyse chimique et par l'étude optique (Exp. de Hoppe-Seiler et Zweifel). Le fœtus par l'intermédiaire du placenta absorbe directement de l'oxygène et se débarrasse de son acide carbonique.

CHARPENTIER ET BUTTE, dans leurs expériences sur l'intoxication par l'urée, ont montré que le sang fœtal ne pouvait éliminer par le placenta l'urée surabondante lorsque le sang maternel en était lui-même surchargé.

Parmi ces expériences, les unes ont rapport à l'intoxication aiguë, les autres à l'intoxication lente. Une des plus intéressantes pour notre sujet est la suivante :

Pendant dix jours, on injecte à une lapine pleine de quinze jours environ, dont la température rectale est de 39°8, une dose quotidienne de 2 à 4 grammes d'urée, soit en tout 25 grammes.

Le dixième jour, l'animal est très malade, étendu sans mouvement, respirant à peine. On ouvre immédiatement l'abdomen et on relève neuf fœtus, tous morts depuis un certain temps; ils sont macérés, leur surface est rouge, leur foie est jaunâtre, extrêmement friable.

Le dosage de l'urée dans le sang de la mère nous donne 76 milligrammes pour 100 d'urée, dans ses muscles 54 milligrammes pour 100, tandis que la masse des têtes fœtaux nous en fournit 86 milligrammes pour le même poids. Or, ni la pression artérielle de la mère, ni les gaz de son sang n'ont subi de modifications nettes, pour qu'on puisse leur attribuer une part dans la mort des petits.

Il ne nous reste donc comme explication plausible à attribuer la mort du fœtus à une intoxication directe par l'urée; l'accumulation d'urée, que nous avons constatée dans les tissus fœtaux, s'est produite aussi bien par l'arrivée de la substance dans le sang fœtal que par l'impossibilité de son élimination par le placenta, le sang de la mère en étant lui-même surchargé.

Ainsi, Zweifel et Zuntz nous montrent que dans l'hématose fœtale il y a passage de l'oxygène de la mère au fœtus et de l'acide carbonique en sens inverse. Charpen-tier et Butte, en prouvant la possibilité de l'auto-intoxication du fœtus par l'urée, par suite de la surcharge de sang maternel, admettent dans les deux cas, implicitement les échanges du fœtus à la mère.

A côté de ces expériences s'en placent d'autres qui se rattachent plus directement à la question: elles sont de deux sortes, suivant qu'elles ont pour base l'injection de substances dans l'amnios ou dans le fœtus lui-même, pour étudier leur élimination réciproque par les voies éliminatrices maternelles.

Dans la première catégorie de ces recherches, celles de Gusserow sont les premières en date.

En 1877, GUSSEROW, étudiant l'absorption des poisons dans la cavité amniotique, injecta dix fois de la strychnine dans la poche amniotique, et au bout de quarante minutes, dans six cas, il n'y avait aucun phénomène d'empoisonnement; dans un cas le fœtus mourut rapidement; dans trois cas les contractions tétaniques se produisirent chez la mère au bout de vingt-cinq minutes, et l'autopsie permit de constater que les fœtus avaient survécu.

En 1881, M. BAR, dans sa thèse sur l'hydramnios, à la suite de deux expériences probantes, croit que l'absorption des substances injectées dans l'amnios est très rapide contrairement aux résultats de Gusserow.

Il injecta dans ces deux expériences XX gouttes d'une solution de 10 centigrammes de strychnine dans la cavité amniotique de lapines à terme. Au bout de vingt minutes, il vit apparaître des convulsions violentes qui durèrent deux minutes pour reprendre ensuite.

A l'autopsie, tous les petits étaient vivants, seul le fœtus, dans l'œuf duquel avait été faite l'injection, était mort, la tête fléchie, en opisthotonos.

TÆRNGREN, en 1888, dans quatre expériences faites sur les lapines pleines, injecta 1 ou 2 grammes d'une solution d'iodure de potassium à 25 pour 100 dans le liquide amniotique. Au bout de quarant.-cinq minutes, il put déceler la présence de l'iode dans l'urine de la mère, chez les fœtus des œufs injectés, dans le liquide amniotique, leurs placentas et leurs membranes, mais pas dans les fœtus des œufs non injectés et aucune trace dans leurs membranes.

En anticipant sur les expériences récentes, nous dirons maintenant, pour n'avoir pas à y revenir, que MM. BARON et CASTAIGNE ont repris, cette année, les injections d'iode de potassium au 1/10 et au 1/20 dans le liquide amniotique de cobayes et d'une chienne et sont arrivés aux conclusions suivantes :

D'abord, comme l'avait admis M. Bar dans sa thèse, il est bien vrai que les substances injectées dans le liquide amniotique passent dans la circulation maternelle. Seulement, le passage est lent et on ne retrouve les substances qu'au bout de deux heures après l'injection dans la cavité amniotique, contrairement à l'opinion de M. Bar.

La seconde conclusion c'est que, si le fœtus est mort, la substance ne passe pas dans la circulation maternelle. Ceci expliquerait, d'après ces expérimentateurs, les résultats en apparence contradictoires de Gusserow et Toerngren : ces derniers avaient tué les fœtus d'emblée.

Dans la seconde catégorie d'expériences, qui ont pour objet l'injection dans le fœtus lui-même de substances, et d'étudier leur élimination par la mère, Gusserow, Savary et Toerngren ont tour à tour essayé la strychnine et l'iode de potassium.

GUSSEROW fait une incision à une corne de l'utérus d'une chienne, d'une lapine ou d'une chatte, en un point éloigné de l'insertion placentaire. Par cette boutonnière apparaît un fœtus auquel il injecte de la strychnine. Le fœtus meurt et les autres fœtus ont des contractions tétaniques.

Mais Gusserow ne nous dit pas que la mère ait éprouvé des symptômes d'empoisonnement.

SAVARY injecta dans un fœtus resté adhérent à l'utérus, une dose de strychnine « capable de produire des convulsions et la mort au bout de trois à quatre minutes ». Il vit apparaître, au bout de vingt minutes, des contractions chez la mère.

TÆRNGREN refit ces expériences, dans le laboratoire du professeur Straus, avec de l'iodure de potassium.

Dans deux expériences, il a fait directement pénétrer de l'iodure dans l'estomac du fœtus au moyen d'une sonde introduite par la bouche pendant qu'il conservait tous ses rapports avec la mère.

Dans la première de ces expériences, « je ne pus déceler la présence de l'iode en très petite quantité dans l'urine de la mère, qu'au bout d'une heure vingt-cinq minutes, mais pourtant il y en avait dans les organes du fœtus injecté et dans son placenta. Dans la seconde expérience, faite de la même manière, l'urine de la mère ne contenait pas d'iode au bout d'une heure vingt-cinq, mais toujours il y en avait dans les organes du fœtus injecté et dans son placenta ».

Telles sont, jusqu'en 1898, les expériences ou recherches qui ont rapport au passage des substances du fœtus à la mère; elles ne sont pas très concluantes ou sont même contradictoires dans leurs résultats : les unes nient, les autres affirment le passage à travers le placenta des substances injectées dans l'amnios ou dans le fœtus.

Nous allons voir, en cette année, se succéder les expériences de MM. Lannois et Briau, de MM. Baron et Castaigne, et de M. Charrin, qui ont établi définitivement la perméabilité du placenta pour une circulation de retour allant du fœtus à la mère.

Les injections dans l'amnios ont été reprises seulement par MM. Baron et Castaigne; nous en avons parlé par anticipation dans notre historique, pour n'avoir pas à y

revenir, car nous étudions spécialement les injections dans le fœtus lui-même.

Nous donnerons, en particulier, à propos de chaque expérimentateur, son manuel opératoire et les résultats de ses expériences; quant à nos expériences personnelles, nous montrant éclectiques dans notre manière de procéder, nous exposerons les raisons de notre sélection.

CHAPITRE II

PARTIE EXPÉRIMENTALE PROPREMENT DITE

I. — EXPÉRIENCES DE MM. LANNOIS ET BRIAU¹

Manuel opératoire. — L'animal (cobaye ou lapine) étant attaché sur la planche, nous pratiquons sur la ligne médiane une laparotomie qui nous permet d'extraire l'utérus de la cavité abdominale.

Ceci fait, on vide la vessie, si elle contient encore de l'urine et on la lie au niveau de l'urètre.

L'injection est alors pratiquée de la façon suivante : Grâce à la minceur de la partie utérine, il est facile de saisir le fœtus, de l'immobiliser et d'enfoncer l'aiguille de la seringue de Pravaz dans la cavité péritonéale en rasant le bord latéral de l'os coxal. Nous avons toujours eu la précaution de retirer légèrement le piston au moment, soit d'enfoncer la seringue, soit de la retirer pour éviter autant que possible de laisser échapper une gouttelette de liquide dans l'épaisseur des parois. Le plus souvent, nous avons injecté plusieurs fœtus à la fois.

L'injection faite, nous replaçons l'utérus dans la cavité abdominale, nous recousions la peau et abandonnions

¹ *Lyon médical*, 6 mars 1898.

l'animal sur la planchette pour le sacrifier après un temps variable. Ce n'est qu'après avoir recueilli l'urine, le sang, etc., que nous ouvrons l'utérus et les fœtus pour vérifier si l'injection avait été bien faite.

A. — **Expériences avec le salicylate de soude.**

EXPÉRIENCE I. — Cobaye à terme. Trois fœtus.

A 10 h. 20, on injecte à l'un des fœtus 2 centigrammes de salicylate de soude (solution à 1/20).

Dans cette première expérience, la vessie n'a pas été liée et l'urine fut recueillie avec une sonde, sept minutes, puis une heure cinq minutes après le début.

A ce moment, on ouvre à nouveau l'abdomen et on fait une nouvelle injection de 2 centigrammes à un deuxième fœtus. L'animal est sacrifié par hémorragie après 1 heure et demie.

La recherche de l'acide salicylique par le procédé classique (on acidule avec HCl, épuise par l'éther et caractérise par le perchlore de fer après évaporation), donne les résultats suivants¹:

Urine au bout de 7 minutes. Rien.

— — 1 h. 05 — *Présence très nette.*

— — 1 h. 30 — *Présence très nette.*

Sang — *Traces à peine appréciables.*

EXPÉRIENCES II. — Lapine de moyenne taille.

A l'ouverture de l'abdomen, on constate que les fœtus sont très nombreux (11), mais très peu développés. L'expérience est cependant tentée en injectant un quart de seringue à quatre fœtus, soit au total 5 centigrammes. Au bout d'une heure, l'animal est sacrifié, l'urine et le sang recueillis : *Résultats négatifs.*

¹ Toutes ces recherches ont été faites par M. Martz, chef des Travaux de chimie du laboratoire de M. Lépine.

EXPÉRIENCE III. — Femelle de cobaye à terme.

Après l'ouverture, on trouve quatre cobayes dont l'un parait beaucoup plus petit que les autres. On fait l'injection à trois d'entre eux, au total 7 cg. 50.

Durée de l'expérience : une heure.

On recueille : du sang, de l'urine et un rein.

Résultats :

Sang	<i>Présence.</i>
Rein	<i>Traces très faibles.</i>
Urine.	<i>Beaucoup.</i>

EXPÉRIENCE IV. — Cobaye. Les fœtus, au nombre de trois, sont sensiblement plus petits que dans les expériences précédentes

Injection de 5 centigrammes à deux fœtus.

Durée de l'expérience : cinquante minutes.

Résultats :

Urine	<i>Rien.</i>
Sang	<i>Rien.</i>
Rein	<i>Présence faible.</i>

B. — Expériences avec l'Iodure de Potassium.

EXPÉRIENCE V. — Lapine à terme : sept fœtus. On injecte à quatre fœtus une quantité totale de 5 centigrammes d'iodure de potassium. L'expérience dure 1 h. 05. La recherche a été faite après incinération et a donné comme résultat :

Urine.	<i>Rien.</i>
Rein	<i>Rien.</i>
Sang.	<i>Présence très nette.</i>

EXPÉRIENCE VI. — Cobaye à terme : deux fœtus, auxquels on injecte 5 centigrammes d'iodure.

Durée de l'expérience : une heure dix minutes. Résultat complètement négatif pour le sang, le rein et l'urine.

EXPÉRIENCE VII. — Lapine à sa première portée : neuf fœtus insuffisamment développés. L'expérience est cependant faite sur quatre fœtus avec 5 centigrammes d'iodure.

Durée : une heure. *Résultat négatif pour le rein, le sang et l'urine.*

C. — Expériences avec le Bleu de Méthylène¹.

EXPÉRIENCE VIII. — Cobaye : deux fœtus assez petits. On leur injecte les deux tiers d'une seringue de Pravaz contenant une solution de bleu de méthylène à 1 gramme pour 20 d'eau distillée. L'animal est sacrifié au bout d'une heure. *L'urine n'est pas colorée et ne contient pas de chromogène : le résultat est donc négatif.*

EXPÉRIENCE IX. — Cobaye : deux fœtus à terme. On leur fait la même injection que ci-dessus. Survie de deux heures. Au bout de ce temps, l'urine ne paraît pas colorée; mais en la faisant bouillir avec un peu d'acide acétique, on obtient une *coloration verte très appréciable* (chromogène). Les vaisseaux du cordon étaient nettement colorés en bleu.

EXPÉRIENCE X. — Cobaye : trois fœtus à terme dont deux reçoivent la quantité totale de deux tiers de centimètre cube de la solution indiquée au vingtième.

L'injection a été faite à 10 h. 1/4 et l'animal sacrifié à 5 h. 1/2, c'est-à-dire que la survie a été d'un peu plus de sept heures. A l'ouverture, on constate que la vessie est bleue, coloration qui disparaît après qu'on l'a vidée du liquide qu'elle contient. *Cette urine est très fortement colorée en bleu.*

EXPÉRIENCE XI. — Cobaye : trois fœtus ayant la moitié de la

¹ Ces recherches ont été faites dans le laboratoire du professeur Arloing, avec le concours du D^r Guinard.

taille qu'ils ont à terme. Deux d'entre eux reçoivent chacun un huitième de centimètre cube de la solution. L'injection a été faite à 2 heures et l'animal sacrifié à 8 heures, soit une survie de six heures.

L'urine obtenue est claire, jaune, avec un reflet vert très appréciable : on obtient d'ailleurs une *coloration très intense* en chauffant avec l'acide acétique.

L'urine contenait une forte proportion de chromogène.

EXPÉRIENCE XII. — Cobaye : trois fœtus à terme qui reçoivent chacun un huitième de seringue de la solution. L'expérience dure le même temps que dans l'expérience précédente, soit six heures. La vessie est fortement colorée en bleu et cette coloration disparaît après l'évacuation du contenu. *L'urine est nettement colorée en bleu.*

EXPÉRIENCE XIII. — Cobaye : deux fœtus à terme qui reçoivent ensemble trois huitièmes de la seringue. En retirant l'aiguille du deuxième fœtus, il se produit un accident : une large tache bleue colore la face interne de l'utérus et une gouttelette fait issue à travers les fibres utérines. Malgré cela, l'expérience est continuée et dure autant que les deux précédentes.

A l'ouverture, on trouve la vessie colorée en bleu et cette couleur ne disparaît pas après l'évacuation de l'urine qui est elle-même *beaucoup plus colorée que dans l'expérience précédente.*

RÉSULTATS :

a) Injections de salicylate de soude.

Quatre expériences :

2 résultats positifs (présence décelée dans l'urine au bout d'une heure).

1 résultat douteux (présence dans le rein seulement).

1 résultat négatif.

b) Injections d'iodure de potassium.

Trois expériences :

2 résultats négatifs.

1 résultat douteux (présence dans le sang seulement).

c) Injections de bleu de méthylène.

Six expériences :

1 résultat négatif.

5 résultats positifs, mais de valeur différente, à cause des diverses intensités de coloration dues à la présence du chromogène dans l'urine.

II. — EXPÉRIENCES DE MM. BARON ET CASTAIGNE¹

1° Injections à des fœtus d'animaux.

Manuel opératoire. — Les cobayes ont d'abord été anesthésiés à l'éther, puis, l'abdomen ayant été soigneusement rasé et désinfecté, on pratique une laparotomie médiane inférieure dont la ligne d'incision doit avoir 5 à 6 centimètres environ. On tombe généralement sur l'utérus bicorné qui contient deux à cinq fœtus, on sort une des cornes utérines de l'abdomen et, à travers les parois utérines très minces, on reconnaît facilement la tête du fœtus et son train postérieur. On pratique l'injection dans

¹ *Archives de méd. exp.*, septembre 1898. D'après une note de MM. Baron et Castaigne, leur mémoire était à l'impression quand ont paru les recherches de M. Charrin (*Acad. des sciences*, 1^{er} août 1898.)

cette dernière partie du fœtus en ayant soin de piquer les parois en un point dépourvu de vaisseaux, ce que l'on voit très bien par transparence ; on ne doit pas trop enfoncer l'aiguille, de façon à ne pas léser d'organes importants (comme cela nous est arrivé plusieurs fois) ; on injecte le liquide jusqu'à la dernière goutte et on retire brusquement l'aiguille que l'on a entourée au préalable d'un tampon de coton hydrophile, de peur qu'un peu de liquide sorte au moment où on retire l'aiguille.

La cavité abdominale est alors refermée par deux surjets au catgut et l'on fait un pansement de corps avec de l'ouate.

L'urine est recueillie toutes les dix minutes, ce qui est facile chez les cobayes ; il suffit, pour cela, de faire une petite sonde en verre analogue aux sondes de femme, sauf pour le calibre qui doit être minime. Le cathétérisme se fait très facilement. On peut recueillir ainsi l'urine chaque fois qu'on le désire, sans qu'il soit nécessaire de sacrifier l'animal comme le faisaient MM. Lannois et Briau.

Chez la chienne, l'injection des substances dans le fœtus comme dans l'amnios se fait par le même procédé que pour les cobayes, mais il est plus difficile de recueillir l'urine, car nous n'avons pu parvenir à faire le cathétérisme. Nous avons été obligé de pratiquer un méat hypogastrique, par lequel on introduit une sonde à demeure qui est fixée à la paroi par deux crins de Florence. On comprime la sonde avec une pince hémostatique que l'on desserre chaque fois que l'on veut recueillir l'urine.

EXPÉRIENCES AVEC L'IODURE DE POTASSIUM

Leur expérimentation a porté sur cinq cobayes : elle a été contrôlée par une injection de bleu dans le fœtus d'une femme à terme.

A. — *Le fœtus reste vivant après l'injection.*

EXPÉRIENCE I. — Cobaye à terme ; injection dans un seul fœtus de 2 centimètres cubes d'une solution d'iodure à 1/20. L'injection fut faite à 3 h. 40, les urines, recueillies toutes les dix minutes, ne donnent *un résultat positif à la réaction nitrique* qu'au bout de *quarante minutes*. Dans la nuit, la cobaye accouche de quatre petits cobayes tous vivants.

EXPÉRIENCE II. — Cobaye presque à terme. Injection dans trois fœtus de 3 centimètres cubes de la solution d'iodure à 1/30.

L'injection ayant été faite à 2 h. 40, *l'iodure ne fut décelé dans l'urine qu'à 3 h. 10, c'est-à-dire cinquante minutes après l'injection*. Dans la nuit, avortement ; les cinq fœtus sont trouvés morts le lendemain, mais on reconnaît facilement les trois dans lesquels l'injection a été faite, car à tous les trois on trouve la trace de la piqûre au niveau du train postérieur. La réaction de l'iodure est d'ailleurs retrouvée dans le sang du cœur des trois fœtus et dans leur placenta, ce qui prouve bien que tous avaient survécu à l'injection et que l'iodure avait circulé dans leur organisme et de là passé à la mère.

EXPÉRIENCE III. — Femelle cobaye encore loin du terme. Injection de 1 cc. 1/2 de solution d'iodure à 1/30 dans chacun des deux fœtus. *Une demi-heure après, la réaction de l'iodure est très nette* dans les urines de la mère qui, d'ailleurs, resta bien portante et n'avorta pas.

B. — *Le fœtus meurt aussitôt après l'injection.*

EXPÉRIENCE IV. — Cobaye presque à terme. Injection, dans un fœtus, de 2 centimètres cubes d'une solution à 1/10 d'iode. *La réaction recherchée dans les urines de la mère pendant dix heures fut constamment négative.* On fait alors l'hystérectomie et on constate que le seul fœtus dans lequel l'injection avait été faite avait cessé de vivre, les deux autres sont encore vivants. La cause de la mort du fœtus semble tenir à ce que l'injection a été faite dans le thorax. On trouve d'ailleurs une réaction négative au point de vue de l'iode dans le placenta et dans le sang du fœtus mort.

EXPÉRIENCE V. — Cobaye encore loin du terme : injection, dans un seul fœtus, de 1 centimètre cube d'une solution d'iode à 1/10. *La recherche de l'iode dans les urines maternelles est négative pendant douze heures.* La cobaye meurt spontanément : l'autopsie montre que le fœtus dans lequel l'injection avait été poussée avait dû mourir du fait même de l'injection, car l'iode n'a pu être décelé qu'au point d'inoculation (région cervicale) et n'a été retrouvé ni dans le sang fœtal, ni dans le placenta.

RÉSULTATS :

Injections d'iode de potassium.

Cinq expériences :

- 3 résultats positifs (IK décelé après une demi-heure dans l'urine).
- 2 résultats négatifs (fœtus morts du fait même de l'injection (Baron et Castaigne)).

2^e Injection à des fœtus humains
(bleu de méthylène).

Encouragés par les résultats obtenus chez les animaux de laboratoire, MM. Baron et Castaigne ont pensé à contrôler ces données expérimentales en étudiant chez la femme le passage des substances du fœtus à la mère. Sûrs de l'innocuité d'une telle recherche, pourvu qu'elle fût faite avec l'asepsie la plus rigoureuse et pourvu que l'on fit usage d'une substance absolument inoffensive, ils se sont servis du procédé suivant :

Manuel opératoire. — Ils ont fait construire par M. Collin une aiguille que l'on peut adapter à une seringue de Roux. Cette aiguille a 12 centimètres de longueur ; elle est courbe pour s'adapter à la concavité pelvienne et pouvoir ainsi facilement être menée au contact du fœtus ; elle est entourée d'une gaine préservatrice qui cache sa pointe, pour éviter de blesser les parois vaginales ou utérines.

On choisit une femme multipare, et on fait l'injection lorsque la dilatation a atteint le diamètre d'une pièce de 2 francs environ, de manière que la femme soit éloignée de deux heures au moins du terme de l'accouchement. Même, si l'on veut faire l'injection intra-fœtale, il est préférable que les membranes soient encore intactes, de manière à agir sur un œuf complet.

La seringue et l'aiguille étant stérilisées, on procède également à une désinfection soigneuse des mains et des parois vaginales ; on porte l'index de la main gauche au contact fœtal, puis l'aiguille est introduite avec la main droite en la guidant sur l'index gauche.

Lorsqu'on se trouve à l'endroit choisi pour faire l'injection (il est évident que, grâce à l'index gauche qui explore le crâne fœtal, on est sûr d'éviter les fontanelles), on retire doucement la gaine qui masque la pointe de l'aiguille que l'on enfonce dans la peau du crâne du fœtus. On peut alors retirer l'index gauche et l'on pousse l'injection de 1 centimètre cube de la solution à 1/20 de bleu de méthylène.

L'aiguille est alors retirée immédiatement et on donne une injection vaginale avec de l'eau bouillie pour s'assurer qu'il n'est pas tombé de bleu dans le vagin.

Lors de l'accouchement, on doit aussi s'assurer par la non-coloration du liquide amniotique que tout le bleu a bien été injecté au fœtus.

On recueille de demi-heure en demi-heure les urines de la mère absolument comme pour la recherche de la perméabilité rénale.

« Grâce à ce manuel opératoire, il est facile et sans danger d'injecter au fœtus du bleu de méthylène et de suivre son passage à la mère. Nous avons pu réussir à deux reprises l'injection au fœtus; mais dans l'une des expériences, le liquide amniotique fut trouvé à son émission légèrement teinté en bleu; aussi, il ne faut tenir compte que de l'expérience suivante exempte de causes d'erreur. »

EXPÉRIENCE. — L'injection de 1 centimètre cube d'une solution au 1/20 est faite, dans le fœtus, selon le manuel opératoire que nous avons indiqué; les urines de la mère, recueillies au bout d'une demi-heure, contiennent du bleu décelable seulement par le chloroforme. *Au bout d'une heure elles sont nettement colorées et, après deux heures, elles ont une coloration extrêmement prononcée, plus marquée même qu'après injection sous-cutanée. Le bleu est donc passé à la mère aussi rapidement et avec une inten-*

sité peut-être plus grande que si l'injection avait été faite dans la peau de la fesse. Nous sommes sûr d'avoir injecté dans la peau du crâne de l'enfant, car nous avons retrouvé la trace de notre injection; sûrs également de ne pas avoir injecté dans l'amnios, car le liquide amniotique recueilli n'était pas coloré en bleu; sûrs de ne pas avoir mis de bleu dans le vagin, car une injection vaginale faite immédiatement après notre piqûre de bleu, est ressortie sans contenir de traces de bleu dont on connaît cependant le grand pouvoir colorant. La mère accoucha trois heures après l'injection; les suites de couches furent absolument normales. L'enfant avait sur la peau du crâne la marque de l'injection, qui disparut au bout de quelques jours, sans laisser aucune trace.

Donc, *résultat positif* (bleu de méthylène décelé très nettement dans urine maternelle une heure après injection dans un fœtus humain).

III. — EXPÉRIENCES DE M. CHARRIN¹ SUR LA TRANSMISSION DES TOXINES DU FŒTUS A LA MÈRE

Les expériences de MM. Lannois et Briau avaient montré avec quelle facilité diverses substances solubles traversaient le placenta se rendant des plasmas du fœtus aux tissus maternels. Les toxines, les sécrétions bactériennes pourraient-elles effectuer ce trajet de rejeton à ces tissus maternels?

« La nature protéique de quelques-unes de ces toxines, la structure des membranes animales, les conditions physiologiques de la circulation, les difficultés possibles de la dialyse, etc., n'autorisaient pas à formuler une réponse

¹ *Académie des sciences*, 1^{er} août 1898.

a priori, malgré les faits acquis par les expériences de MM. Lannois et Briau. »

M. Charrin a soumis le problème à l'expérimentation.

I. — Le 18 avril 1898, on pratique la laparotomie chez une lapine pleine, à une période avancée de la gestation; on distingue nettement tant les fœtus que la situation des différents délivrés. De cette façon il est aisé d'injecter aux petits lapins des principes microbiens, sans piquer ces délivrés. On introduit 1 centimètre cube de toxine diphtérique, dose répartie entre quatre de ces petits.

Le 20, la lapine avorte. Le 22, elle succombe.

L'autopsie permet de constater l'absence de péritonite en même temps qu'une congestion intense des capsules surrénales.

Sur sept expériences analogues, il a obtenu quatre fois des résultats de cet ordre, c'est-à-dire *quatre fois la toxine franchissant le placenta a intoxiqué la génératrice*. Deux femelles ont succombé à des accidents de péritonite. Une a survécu sans être vaccinée.

Il a tenté de réaliser cette vaccination en injectant les produits solubles du bacille de Löffler ou ceux du germe de Nicolaïer dans le tissu des fœtus. Or, malgré l'emploi de doses minimales mélangées à l'iode, il a constamment échoué les animaux sont morts promptement. D'ailleurs, la présence des avortements s'oppose habituellement à la répétition de ces injections progressives.

Il a pensé vaincre la difficulté en utilisant une toxine qui d'emblée peut être introduite sans de graves inconvénients dans des proportions plus importantes, par exemple les produits pyocyaniques.

II. — Le 4 mai, on pratique aseptiquement la laparotomie chez

une lapine pleine. On injecte 3 centimètres cubes de toxine pyocyanique en les répartissant entre cinq fœtus. Cette lapine survit, mais elle avorta au bout de cinq jours ; les petits ne vécurent que quelques heures.

Le 17 mai, on l'inocule par la voie vasculaire. On introduit dans la veine marginale de l'oreille une culture active de bacille de pus bleu à la dose de 1 centimètre cube. Deux animaux témoins sont soumis à une inoculation identique. Le premier meurt le 20. Le second, le 21. La femelle, qui a reçu au préalable des toxines par l'intermédiaire des rejetons, résiste jusqu'au 29.

Une expérience semblable a fourni des résultats comparables, même plus marqués, en ce sens que la lapine préparée a vécu vingt trois jours de plus que les témoins morts en trente-sept et soixante-douze heures.

Sur onze tentatives, trois seulement ont fourni des résultats positifs, autorisant à penser qu'il est possible d'augmenter, dans des proportions variables, la résistance d'une femelle pleine à un microbe déterminé en introduisant les toxines immunisantes dans les tissus des fœtus placés dans l'utérus.

Ces diverses expériences démontrent irréfutablement que des toxines déposées chez ces fœtus, directement ou artificiellement par la main de l'expérimentateur, peuvent être transmises à la génératrice et que le filtre placentaire est dialysable pour des toxines lancées dans la circulation de retour.

IV. — EXPÉRIENCES PERSONNELLES

(Expériences faites dans le laboratoire de M. le professeur Arloing,
En collaboration avec M. le Dr Guinard,
Novembre-décembre 1898).

Avant de faire des expériences, dans le cas particulier, trois éléments essentiels étaient à considérer : c'étaient la substance injectée, le sujet d'expériences et le manuel opératoire. Nous allons envisager successivement ces trois éléments et exposer les raisons de notre sélection à l'égard de chacun d'eux.

A. — Considérons d'abord la *substance injectée*.

La substance injectée a une importance très grande, comme nous allons le voir dans l'interprétation des résultats.

Chaque substance doit agir avec son coefficient propre de solubilité dans la dialyse placentaire ; MM. Baron et Castaigne, qui se sont fort préoccupés de ce fait, ont, à la suite de leurs expériences, indiqué les conditions suivantes. La substance injectée idéale doit présenter ces trois qualités : *a)* d'être facilement diffusible ; *b)* de se reconnaître facilement dans les urines du sujet en expérience ; *c)* de ne pas être toxique pour les fœtus.

En dehors des toxines, les différentes substances que, tour à tour, nous avons vu employer par les divers expérimentateurs sont : le sulfate de strychnine, le salicylate de soude, l'iodure de potassium, le bleu de méthylène.

a) Le sulfate de strychnine, la première substance employée, a été, tour à tour, essayée par Gusserow, Savary

et Bar. Elle ne paraît pas remplir les conditions suffisantes pour étudier le passage des substances du fœtus à la mère, car elle est trop toxique pour le fœtus. Les expériences de Gusserow et Bar l'ont montré; une grande partie de l'insuccès de Gusserow est due à ce que le premier effet de l'injection est de tuer le fœtus, de sorte que, ne tenant pas compte de la mort du fœtus dans l'interprétation de ses expériences, il en était arrivé à des conclusions absolument contradictoires avec celles que Bar a données depuis.

Mais la strychnine nous rendra des services dans notre expérimentation particulière, car elle nous permettra de tuer nos fœtus avant de leur injecter une substance soluble dont nous voudrions vérifier dans ce cas la non-élimination.

b) *Salicylate de soude*. — MM. Lannois et Briau sont les seuls qui l'aient injecté dans le fœtus (à la dose de 2 centigrammes de solution au 1/20 et recherché par le procédé classique : on acidule avec HCl épuisé par l'éther et caractérisé par le perchlorure de fer après évaporation). Leurs résultats ont été assez satisfaisants, puisque trois expériences sur quatre ont été concluantes et que, en raison du faible développement des fœtus, on pouvait facilement faire abstraction de l'expérience II, négative. Mais le salicylate de soude passe lentement dans l'urine (une heure); sa recherche exige certaines minuties et, dans le cas particulier, leurs recherches avec l'iodure de potassium, faites consécutivement, n'avaient pas donné des résultats corroborants.

c) *L'iodure de potassium* a été la substance élective de MM. Baron et Castaigne.

Avant eux, Toerngren l'avait employé et n'était arrivé qu'à des résultats très peu concluants. MM. Lannois et

Briau, qui l'ont repris après lui, l'injectaient à la dose de 5 centigrammes, quantité totale pour l'ensemble des fœtus. Deux de leurs expériences sur trois ont été négatives; ils ont mis leur insuccès sur la toxicité relative de la substance injectée.

MM. Baron et Castaigne vantent, au contraire, l'iodure de potassium comme très diffusible et très facilement décelable dans les urines; mais ils prétendent que la solution employée par MM. Lannois et Briau était trop concentrée : car l'iodure de potassium est loin d'avoir une innocuité parfaite pour le fœtus. Aussi se sont-ils servis d'une solution au 1/20 dont ils injectaient 2 centimètres cubes ou d'une solution au 1/40 dont ils injectaient 4 centimètres cubes, prétendant que la même quantité d'iodure était bien moins toxique en solution étendue qu'en solution concentrée.

Quant à la recherche, ils la faisaient à l'aide de l'acide azotique fumant, dont une goutte versée sur un pain azyne imbibé de l'urine, donnait la coloration bleu caractéristique.

d) Enfin le *bleu de méthylène* a été successivement utilisé par MM. Lannois et Briau et MM. Baron et Castaigne.

A priori, le bleu de méthylène devait réunir toutes les qualités requises, et cependant, de l'avis des expérimentateurs, les résultats ne sont pas très satisfaisants.

D'une part, MM. Lannois et Briau ont obtenu des colorations plus ou moins intenses avec la durée de l'expérience; « négative même si l'expérience ne dure qu'une heure (exp. VIII), si elle dure deux heures on n'a que du chromogène, ce n'est que dans les expériences de plusieurs heures qu'on a la coloration franche. »

D'autre part, MM. Baron et Castaigne, s'appuyant sur les expériences de M. Achard, rejettent l'emploi du bleu pour leurs expériences, parce que « c'est presque exclusivement sous forme de chromogène que le bleu s'élimine, même à l'état physiologique, et la recherche en est ainsi très délicate, surtout quand il s'agit de quelques gouttes d'urine que l'on peut retirer des vessies de cobayes ou de lapines ».

Toutefois, si l'élimination du bleu ne peut être astreinte à des lois précises chez les animaux de laboratoire, il en est tout autrement, d'après MM. Baron et Castaigne, quand il s'agit de la femme. C'est même, suivant ces expérimentateurs, la substance idéale dans cette circonstance : elle est absolument inoffensive pour la mère et le fœtus ; elle passe assez rapidement par le placenta et son élimination par l'urine est très facile à suivre.

Dans nos expériences personnelles, tenant compte des résultats acquis, nous avons voulu faire choix d'une substance capable de réunir, autant que possible, l'ensemble des qualités qui caractérisent la substance injectée idéale, d'après MM. Baron et Castaigne.

Nous nous sommes adressé, sur le conseil de M. Lannois, à une substance colorante que M. le professeur Lépine a préconisée pour étudier la perméabilité rénale chez l'homme : nous voulons parler du rouge de M. Cazeneuve, qui est une rosaniline trisulfonate de soude.

C'est un colorant rouge spécial qui, d'après les conclusions de M. Dreyfus (*in thèse*, Lyon, 1898), est très diffusible chez l'être humain, décelable au bout d'une demi heure dans l'urine d'homme sain, après injection sous-

cutanée de 1 centimètre cube de solution à 1/100; nous verrons ses résultats chez les animaux de laboratoire. De plus, il est absolument inoffensif : MM. Cazeneuve et Lépine ont prouvé que plusieurs centimètres cubes de cette substance peuvent être impunément injectés dans les veines d'un chien sans provoquer autre chose que de la saturation des humeurs et des tissus; que leur injection est plus inoffensive que le chlorure de sodium.

Enfin, l'intensité de coloration du rouge est considérable certainement plus grande que celle du bleu de méthylène, et surtout, avantage très appréciable, il n'y a pas lieu de tenir compte des chromogènes et des leuco-dérivés, la rosaniline n'en produisant pas. Au contraire, elle est très facilement décelable dans l'urine, même en quantité insignifiante, au moyen de l'acide azotique ou de l'acide chlorhydrique; l'urine prend une belle couleur rose, fleur de pêcher.

A côté de ces diverses qualités, en clinique, d'après l'avis de M. Lépine, le rouge est très facilement dosable quantitativement, mais nous n'utiliserons pas cette propriété dans nos expériences.

B. — Quant au *sujet d'expériences*, nous aurions voulu, suivant le désir de M. Lannois, expérimenter sur une chienne pleine. En effet, les fœtus offrent une grande résistance, surtout au voisinage du terme de la gestation; l'urine est plus abondante chez la chienne, et par suite le processus d'élimination plus facile à suivre, de sorte qu'*a priori* les résultats eussent été très probants. Mais, à l'époque de l'année où ont été faites nos expériences, il est très difficile de se procurer des chiennes pleines.

Entre les cobayes et les lapines, nous avons choisi les

premières, parce qu'il est plus difficile de se rendre compte chez les lapines du degré de maturité des fœtus, et qu'en la circonstance, connaissant le peu de résistance des fœtus chez ces animaux, il est très important d'expérimenter autant que possible près du terme de la gestation.

Enfin nous avons voulu laissé à MM. Baron et Castaigne l'insigne avantage d'avoir expérimenté sur des fœtus humains, quoique nous ayons parfaitement confiance en l'affirmation de M. Lépine sur la parfaite innocuité du rouge.

C. — Comme *manuel opératoire*, dans certains cas nous avons repris celui de MM. Lannois et Briau, en nous conformant à toutes les précautions opératoires indiquées dans leur exposé. Parfois, pour pouvoir étudier plus facilement l'élimination de rouge dans l'urine, nous avons placé une petite canule en verre dans la vessie de la cobaye. Cette petite canule est très effilée à une de ses extrémités, de façon à pouvoir être introduite dans le col vésical, sur lequel nous posons une ligature ; de plus elle est légèrement coudée et nous avons ainsi un écoulement continu d'urine. Nous avons suivi en cette circonstance les recommandations de MM. Baron et Castaigne.

Dans d'autres expériences, nous avons, comme l'ont fait également ces derniers expérimentateurs, anesthésié préalablement à l'éther nos cobayes, dans le but de diminuer autant que possible l'influence de schock opératoire, et nous avons pratiqué une incision abdominale juste suffisante pour mettre à nu l'utérus, sans être obligé de le sortir de la cavité abdominale, ce qui occasionnait généralement une extériorisation complète des intestins. De cette façon nous avons évité les manœuvres brutales, que nous

aurions été forcé de faire pour rentrer les viscères et notre laparotomie était aussi inoffensive que possible pour la mère comme pour les fœtus.

Enfin pour essayer notre urine au réactif, nous avons aspiré à différents moments avec une seringue de Pravaz, le liquide qui montait dans la canule par capillarité; nous le déposons sur un verre de montre et, avec une goutte d'acide chlorhydrique ordinaire, nous décelions la coloration indiquée.

Mais, avant tout, et nous conformant en cela aux expériences de MM. Lannois et Briau, nous n'avons pas injecté notre substance dans l'amnios, uniquement dans le fœtus : l'expérience est dans ce dernier cas plus délicate à faire, mais donne plus de poids à nos conclusions, puisque c'est en somme la voie fœto-placenta-maternelle que nous étudions et non la voie amnio-placenta-maternelle, qui est d'un intérêt différent.

D'ailleurs MM. Baron et Castaigne, qui ont repris comparativement les deux genres d'expérience, ont insisté particulièrement sur ce point que le passage est beaucoup plus rapide (quarante minutes au lieu de deux heures) avec les injections fœtales qu'avec les injections amniotiques.

EXPÉRIENCE I. — Cette première expérience est identique à celles de MM. Lannois et Briau avec le bleu de méthylène, c'est-à-dire qu'après la laparotomie, nous avons lié la vessie au niveau de l'urètre, après avoir constaté qu'elle était vide, puis refermé complètement l'abdomen, après avoir fait l'injection aux fœtus.

Cobaye, — Deux fœtus presque à terme. On injecte aux deux

foetus une quantité totale de $2/3$ de centimètre cube de la solution de rouge au $1/100$; les deux foetus présentent des mouvements de défense au moment de l'injection; ligature préalable de la vessie au niveau de l'urètre.

Survie de cinq heures pour la mère; les deux foetus sont morts.

La vessie est séparée par dissection des autres organes; par transparence elle paraît rosée; en l'ouvrant, on constate que la muqueuse est nettement colorée. L'urine qui en sort est limpide, d'un jaune opaque; on fait disparaître la coloration de la muqueuse vésicale avec une légère addition d'eau. *Une goutte d'acide chlorhydrique fait immédiatement apparaître dans l'urine une magnifique coloration rose, fleur de pêcher.*

A l'autopsie, les deux foetus ne présentent pas extérieurement la tache caractéristique de l'injection; c'est qu'elle a été poussée très profondément. En effet, tout le contenu de la cavité pelvienne est d'une coloration très intense, ainsi que le péritoine. Les cordons, les placentas, les enveloppes, les liquides amniotiques ne sont nullement imprégnés.

Du côté de la mère, on ne trouve pas de trace de l'injection sur le péritoine, ni sur l'utérus; pas d'hémorragie: nous avons pu nous assurer que notre piqure n'avait lésé aucun organe important. L'utérus a une couleur très foncée, mais sa coloration est due uniquement au sang. Les reins et les uretères sont nullement colorés; les bassinets, en particulier, ont leur coloration blanc nacré normale.

EXPÉRIENCE II. — Cobaye: deux foetus jusqu'à terme. On injecte à l'un d'eux $2/3$ de centimètre cube de la solution de rouge; ligature préalable sur une canule placée dans le col de la vessie.

Nous avons eu un petit accident: après avoir recousu la paroi abdominale, nous nous sommes aperçu que la canule était ressortie du col et qu'il y avait une hémorragie abondante dans la vessie (l'animal avait dû déchirer sa muqueuse vésicale dans ses mouvements de défense avec l'extrémité de la canule de verre).

Nous avons replacé et lié à nouveau la canule dans le col de la vessie, évacuée préalablement.

L'urine n'est apparue dans le coude de la canule que deux heures et demie après l'injection; elle était teintée de sang et renfermait quelques petits caillots (probablement, la ligature n'était pas bien assurée ou bien les caillots, qui se sont formés à nouveau dans la vessie, ont obturé l'orifice de la canule empêchant l'ascension capillaire du liquide urinaire).

L'animal est sacrifié au bout de cinq heures. Nous examinons l'urine qui est dans la canule et celle qui reste dans la vessie: elle est de couleur hématique; nous la laissons déposer dans un verre de montre et nous ajoutons une goutte d'acide chlorhydrique: *nous obtenons une coloration rose violacée*, car la présence du sang dans l'urine masque un peu la teinte caractéristique; *mais notre expérience est certainement positive*.

Autopsie. — Les deux fœtus sont morts. Celui qui n'a pas été injecté ne présente aucune trace de coloration dans ses organes. Celui qui a reçu l'injection présente dans la région sous-lombaire une large tache rose, visible extérieurement. Le cordon est coloré à son origine seulement sur une longueur de 2 centimètres, on ne trouve aucune trace de coloration ni sur le placenta, ni sur les enveloppes; le liquide amniotique ne réagit pas à l'acide chlorhydrique.

A l'ouverture de ce fœtus, la masse intestinale apparaît tout entière colorée en rose, surtout dans la cavité pelvienne; le péritoine est nettement rosé, son utérus (le fœtus était une femelle) était également coloré.

Du côté de la mère, le péritoine, l'utérus ne sont nullement colorés; les bassinets et les uretères ne sont pas plus imprégnés que le parenchyme rénal; la vessie est légèrement colorée en rose.

Si nous interprétons le résultat de ces deux premières expériences, nous pouvons affirmer que notre solution de rouge a bien passé du fœtus à la mère, puisque, dans les deux cas, le réactif a décelé la présence du liquide injecté

dans l'urine de la mère. Maintenant pourquoi ne retrouve-t-on pas dans les conduits éliminateurs maternels la trace de la coloration ? Certainement ce fait est dû à ce que les épithéliums vivants et intacts ne s'imprègnent pas ; la vessie au contraire, dont la muqueuse avait été quelque peu touchée dans les manipulations, s'est laissé imbiber par le colorant, mais un léger filet d'eau a suffi dans nos deux expériences pour enlever toute teinte rosée de la muqueuse.

Néanmoins nous sommes obligé de constater que les deux fœtus sont morts dans chacune de nos expériences même dans celle où un seul fœtus avait été injecté. Nos autres expériences nous donneront peut-être la raison de ce fait.

EXPÉRIENCE III. — Cobaye : deux fœtus presque à terme. Après laparotomie et ligature de la vessie sur une canule courbe introduite dans le col, on injecte une quantité de 1 centimètre cube, répartie en parties égales aux deux fœtus. Ils s'agitent au moment de la piqûre. Comme dans nos deux précédentes expériences, nous avons pris toutes nos précautions pour que la solution ne ressorte de la piqûre et ne retombe dans l'utérus ou le péritoine de la mère.

Après sutures abdominales, nous constatons au bout de vingt minutes l'apparition d'urine dans le tube excréteur (la vessie avait été vidée avant l'injection). Elle est légèrement hématique, à cause de l'ouverture de la vessie, sans doute ; pas de réaction avec l'acide chlorhydrique.

Au bout de vingt-cinq minutes, l'urine reparait dans le tube, encore légèrement hématique ; nous essayons avec l'acide chlorhydrique : une *légère teinte rosée apparaît*. Au bout d'une demi-heure, nouvelle urine, claire, jaune citrin, réaction très manifeste.

Une diurèse abondante nous permet de suivre exactement l'élimination.

Une heure et demie après l'expérience, l'urine se montre très

manifestement violacée, la coloration rosée de la réaction va en s'accroissant.

Au bout de trois heures, l'urine est fortement colorée; la matière colorante semble passer entièrement dans l'urine; la femelle s'agite violemment. Enfin, la réaction va de plus en plus en s'accroissant; l'urine qui s'écoule semble une solution de rouge étendue. Grâce à cette diurèse abondante, nous avons pu ainsi obtenir une progression croissante dans l'intensité de la réaction colorante.

Survie de cinq heures pour la femelle.

Autopsie. — Les deux fœtus sont morts. Les injections se retrouvent dans la région sous-lombaire; toute la cavité abdominale est fortement injectée, tache rose au point d'injection sur un fœtus seulement.

Cordons légèrement colorés à leur origine seulement, les placentas et les membranes ne sont pas injectés; le liquide amniotique ne réagit pas avec l'acide chlorhydrique.

Chez le cobaye, la muqueuse vésicale légèrement teintée par transparence; après expulsion de l'urine, la muqueuse nous apparaît avec sa couleur normale. Les uretères et les bassinets ne sont pas colorés. Quant au péritoine et à l'utérus maternel, ils ne présentaient aucune trace de rouge.

Cette dernière expérience est tout à fait positive: elle affirme de plus la grande diffusibilité du rouge chez les animaux de laboratoire et peut-être même, en la circonstance une certaine valeur diurétique. Mais ainsi que nous l'avons constaté dans cette expérience, les deux fœtus étaient morts comme dans nos deux premières. Comment expliquer cet accident? L'injection a été faite toutes les fois dans la région sous-lombaire; en un endroit qui certainement ne pouvait tuer le fœtus immédiatement; la piqûre elle-même n'a pas dû occasionner, en traversant le péritoine, un shock suffisant pour amener la mort subite

du fœtus. Ce n'est pas non plus vraisemblablement une survie trop longue donnée à la mère, ni le shock opératoire chez la mère qui ont pu influencer sur la vie des fœtus ; mais plutôt les manipulations expérimentales qui suffisent à elles seules d'ailleurs à expliquer la mort des fœtus dans un délai assez court.

Quoi qu'il en soit, la mère a dans nos trois expériences reçu dans son sang les produits de l'injection, mais en quantité plus ou moins considérable avec la survie du fœtus et a pu les éliminer avant comme après la mort du fœtus. Or, dans nos deux premières expériences (surtout dans l'expérience II), nous n'avons obtenu qu'une teinte peu manifeste quoique suffisamment caractéristique pour être positive avec le réactif. Dans l'expérience III, au contraire, au bout de cinq heures, les urines maternelles étaient manifestement rosées : c'est que la survie des fœtus a été certainement plus grande dans ce dernier cas que dans les deux précédents, et que la mère a pu recevoir par suite de l'existence plus prolongée de la circulation fœto-placentaire, une plus grande quantité de produits injectés, et en éliminer davantage dans la suite.

S'il en était autrement, c'est que la circulation fœto-placentaire ne serait pas interrompue par la mort du fœtus et que l'affirmation de MM. Baron et Castaigne à ce sujet serait inexacte.

Il nous fallait donc faire une autre expérience, dans laquelle, ou bien nous constaterions la vitalité du fœtus au moment de la première élimination du rouge, ou bien, nous injecterions du rouge à un fœtus mort réellement, pour voir, si après une longue survie de la mère, l'urine est bien restée insensible au réactif. Nos expériences seront

alors la confirmation expérimentale de l'explication fournie par MM. Baron et Castaigne : la mort interrompant les échanges foeto-maternels à travers le placenta.

C'était là un point capital à établir expérimentalement, car nous verrons en clinique que l'arrêt brusque de ces échanges après la mort des fœtus coïncidant avec la cessation des accidents gravidiques a permis d'établir une théorie foetale de l'éclampsie. Rappelons aussi que c'est à l'aide de cette hypothèse que MM. Baron et Castaigne ont voulu expliquer les résultats contradictoires de leurs devanciers.

EXPÉRIENCE IV. — Cobaye presque à terme. Laparotomie ; suture préalable du col de la vessie.

Trois fœtus. — Nous leur injectons 1 centimètre cube d'une solution de strychnine, à 0,50 pour 100, soit une dose de 5 milligrammes répartie entre les trois fœtus¹.

Nous avons eu un petit accident en faisant l'incision de laparotomie, une anse intestinale a fait brusquement hernie au dehors, sous notre bistouri, et nous avons pu produire une perforation intestinale, qui a passé inaperçue dans nos manipulations. Nous avons refermé la cavité abdominale.

Au bout de quarante-cinq minutes, comme la cobaye ne présentait aucun symptôme d'empoisonnement par la strychnine, nous ouvrons à nouveau la cavité abdominale et nous faisons à deux fœtus une injection de 1/2 centimètre cube de notre solution de rouge à chacun d'eux.

Lorsque nous revenons pour contrôler nos résultats, nous constatons que notre cobaye était morte (après deux heures) sans tou-

¹ Nous en injectons une dose égale à celle qu'a reçue chaque fœtus, dans la cavité abdominale d'un cobaye qui présente au bout de quinze minutes des contractions tétaniques mais ne meurt pas dans la suite.

tefois présenter de contracture tétanique, de rigidité cadavérique.

Autopsie. — Trois fœtus morts.

En sortant la masse intestinale, nous la trouvons congestionnée, rouge violacé, et, à un endroit, il y a issue de matières stercorales hors d'une anse intestinale dans la cavité abdominale, mais pas d'hémorragie.

Nous trouvons une perforation manifeste sur un intestin fortement congestionné, couleur lie de vin. Ces lésions sont suffisantes pour expliquer la mort rapide de l'animal.

La vessie est excisée. Urine lactescente, *pas de réaction avec HCl* (notre injection de rouge avait été faite une heure et demie avant la mort de la cobaye). Pas de trace de coloration sur les bassinets, les uretères ni la vessie.

Du côté des fœtus, ils se présentent tous en opisthotonos, suite de l'empoisonnement par la strychnine. Nous relevons la trace de l'injection de rouge sous la peau et dans la cavité abdominale des fœtus. Pas de coloration des cordons, des membranes, des placentas et du liquide amniotique des trois fœtus.

EXPÉRIENCE V. — Cobaye, assez loin du terme, deux fœtus petits. Après laparotomie et suture préalable du col de la vessie, nous percevons à travers la paroi utérine les battements du cœur des fœtus; nous comprimons assez fortement le thorax. Au bout de cinq minutes ne percevant plus aucune pulsation cardiaque, nous injectons dans la cavité abdominale une dose de 2/3 de centimètre cube de rouge répartie entre les deux fœtus à partie égale.

Survie de sept heures pour la mère.

Autopsie. — Les deux fœtus sont morts. La vessie est excisée et vidée. *L'urine jaune citron ne réagit pas avec HCl*, vessie pas colorée; bassinets et uretères ont coloration normale.

On trouve la trace de l'injection chez ces deux fœtus; le contenu de la cavité abdominale est d'un rose vif. Pas de trace de rouge dans les annexes ni sur les cordons.

Ainsi, ces deux expériences sont concluantes : la mort des fœtus interrompt brusquement le passage des substances du fœtus à la mère.

MM. Baron et Castaigne ne l'avaient affirmé qu'à la suite de l'insuccès de leur recherche dans les urines de la substance injectée, sans se préoccuper de contrôler expérimentalement leurs conclusions. Comme il nous a semblé de première importance, nous avons soumis le cas à l'expérimentation : en tuant préalablement les petits et en constatant que l'essai des urines au réactif était négatif. Nos expériences précédentes ont donc pleine valeur, si le rouge est passé dans l'urine, dans chacune de nos recherches, c'est que les fœtus ont eu une survie suffisante pour pouvoir transmettre à la mère les produits injectés, qu'elle a éliminés ensuite, peu à peu, mais d'une façon continue.

Nous avons voulu, dans les expériences suivantes, approfondir la vérification de cette conclusion très importante à laquelle nous étions arrivé, à savoir que si le fœtus était mort, il y avait cessation des échanges entre le fœtus et la mère, et montrer en outre qu'au moment des premières constatations de la présence du colorant dans l'urine, le fœtus était encore bien vivant. Toutefois, *a priori*, si nous ne pouvons arriver à la vérification expérimentale de ce dernier fait, nous déclarons que le résultat n'influencera en rien sur nos conclusions ; car il est très vraisemblable qu'il s'écoule un certain temps entre la mise en circulation chez la mère du produit injecté, envoyé par le fœtus et son élimination par les organes maternels, temps pendant lequel le fœtus peut mourir.

C'est dans ces expériences qu'en vue d'écarter autant

que possible l'influence du shock opératoire, nous avons préalablement anesthésié à l'éther nos cobayes; nous évitions ainsi les contractions violentes de la femelle qui pouvaient influencer sur la vie intra-utérine du fœtus, amenaient inévitablement l'issue des viscères hors de la cavité abdominale, et par suite, un changement dans l'état normal des organes, que nous étions obligé de refouler parfois avec des manœuvres brutales. Enfin, pour éviter l'influence du refroidissement, qui pouvait être néfaste pour la mère comme pour les fœtus, nous avons recousu soigneusement la paroi abdominale et abandonné la cobaye livrée à elle-même dans un endroit chaud.

EXPÉRIENCE VI. — Cobaye presque à terme.

Ethérisation poursuivie jusqu'à résolution presque complète. Laparotomie, canule de verre introduite dans le col vésical et ligaturée.

Injection de 2/3 de centimètre cube de la solution de rouge, répartie entre deux fœtus. Suture de la paroi abdominale.

Une heure après l'injection, on n'avait encore aucune réaction dans l'urine avec HCl. *Apparition de la teinte caractéristique au bout d'une heure vingt minutes* seulement. La raison de ce retard nous échappe, car nous n'osons pas prétendre que l'éthérisation puisse être incriminée.

Au bout d'une heure quarante-cinq minutes nous faisons sauter les points de suture de la paroi abdominale, et nous allons constater l'état des fœtus. Sur les deux fœtus qui se présentent à nous, *nous percevons très nettement les battements du cœur*. Nous refermons à nouveau l'abdomen.

Survie de cinq heures pour la cobaye.

Réaction très caractéristique du rouge dans l'urine.

Autopsie. — Nous trouvons quatre fœtus morts. Croyant qu'il n'y avait que deux fœtus, à l'ouverture primitive de l'abdomen, nous n'avons fait d'injection qu'à ces deux. Toutefois, la situation

des deux autres fœtus, à l'extrémité des deux cornes de l'utérus, que nous n'avions pas sorties complètement, nous permet d'affirmer que notre constatation de la vitalité des fœtus concernait bien réellement celle des deux fœtus injectés, très accessibles, et non celle des deux autres, profondément enfoncés dans la cavité abdominale.

Aucune trace de coloration sur les cordons, les placentas, les membranes, dans les liquides amniotiques.

Les reins, les uretères et la vessie de la mère ne sont pas colorés.

EXPÉRIENCE VII. — Cobaye assez loin du terme. Éthérisation. Laparotomie. Pas de ligature posée sur l'urètre, ni de canule introduite dans le col de la vessie.

Injection de 1 centimètre cube d'une solution à 1/200 de strychnine, c'est-à-dire *une dose de 5 milligrammes*, répartie entre deux fœtus; l'un recevant deux tiers et l'autre un tiers de centimètre cube. (Injection de 1 centimètre cube de cette même solution à un cobaye témoin, dans le tissu cellulaire de l'abdomen. Mort en cinq minutes.)

La femelle n'a présenté aucun phénomène d'empoisonnement, après son injection, durant toute la journée (l'injection avait été faite à 10 heures du matin.

EXPÉRIENCE VIII. — Cobaye. Éthérisation. Laparotomie. Pas de ligature sur l'urètre, ni de canule dans le col vésical.

Nous comprimons à travers la paroi utérine, pendant cinq minutes, le thorax d'un fœtus; ne percevant plus les battements cardiaques dix minutes après, *nous injectons 1/3 de centimètre cube de rouge*. Au moment de refermer la cavité abdominale, le fœtus injecté, qui était sans doute en état de mort apparente, manifeste sa vitalité par de petits mouvements, son cœur bat de nouveau. Nous lui faisons alors *une injection de 1/3 de centimètre cube de la solution de strychnine* et nous en profitons pour *en injecter une dose égale à un autre fœtus* qui se présente à nous, sans que nous lui ayons injecté de rouge.

Nous refermons l'abdomen et abandonnons la cobaye à elle-même.

Survie de trois heures et demie pour la cobaye.

Nous recueillons le sang pour le soumettre à une recherche ultérieure.

Ouverture de la cavité abdominale. On comprime la vessie et l'urine sort en abondance par le méat urinaire. Nous *essayons avec l'acide chlorhydrique et nous avons une coloration rose intense.*

En ouvrant l'utérus, nous trouvons trois fœtus morts. Nous relevons la trace de rouge dans le fœtus injecté. Les autres constatations viscérales sont analogues à celles des expériences précédentes.

Ainsi, nous avons décelé le rouge dans l'urine d'une cobaye qui avait reçu à la fois du rouge et de la strychnine; comment expliquer ce fait? Le rouge très diffusible a-t-il eu le temps de passer dans la circulation maternelle avant la sidération du fœtus par la strychnine? ou bien avons-nous injecté dans un vaisseau? Cette dernière hypothèse est possible, nous l'émettons, étant donné la quantité exceptionnelle de rouge que nous avons trouvée, car les fœtus n'ont pas présenté au moment de l'injection de contractions violentes comme dans l'expérience IV, par exemple.

Pour vérifier, nous reprenons immédiatement notre cobaye, de l'expérience VII, dans les fœtus de laquelle nous avons injecté de la strychnine six heures auparavant sans qu'elle présentât depuis aucun phénomène d'empoisonnement et nous faisons avec elle l'expérience suivante.

EXPÉRIENCE IX. — Après anesthésie, nous ouvrons à nouveau la cavité abdominale et nous constatons la présence dans l'utérus

de quatre fœtus, dont trois vivants ; nous sentons battre réciproquement le cœur de ces fœtus, en comprimant légèrement le thorax à travers la paroi utérine.

Ce que voyant, nous injectons à chacun des quatre fœtus, une dose de $\frac{2}{3}$ de centimètre cube de notre solution de strychnine. Nous sommes très étonné, au bout de cinq minutes, de constater que les battements du cœur persistent nettement sans être trop irréguliers¹.

Fatigué d'attendre la mort des fœtus, nous avons recours à un poison plus violent, l'aconitine ; nous injectons à chacun des fœtus $\frac{1}{3}$ de centimètre cube d'une solution à 2 milligrammes par centimètre cube. Enfin à deux d'entre eux nous injectons en outre $\frac{2}{3}$ de centimètre cube de rouge². Nous refermons l'abdomen et abandonnons la cobaye à elle-même. Comme elle a reçu une forte dose d'éther, nos manipulations ayant été assez longues, elle reste un certain temps dans un certain état d'abrutissement, sans toutefois présenter aucun phénomène d'empoisonnement ; mais, au bout d'une demi-heure, elle se remet sur ses pattes et ne semble nullement incommodée.

Survie de trois heures et quart pour la mère. On recueille le sang. Récolte des urines. *Réaction négative.*

Les quatre fœtus sont morts ; on retrouve nettement à l'autopsie la trace de l'injection faite à deux d'entre eux.

Nous avons recueilli le sang de ces deux dernières

¹ Nous n'étions pas suggestionné, car nous avons pris comparativement le pouls cardiaque de la mère et celui des fœtus, et nous nous sommes rendu compte, par leur différence, que les battements perçus n'étaient pas ceux d'une artère de la mère, mais bien des cœurs des fœtus.

² Chez un cobaye témoin, l'injection de $\frac{1}{3}$ de centimètre cube de notre solution d'aconitine a amené la mort dans un délai de cinq minutes, avec tous les phénomènes classiques de l'empoisonnement par cet alcaloïde.

cobayes. Dans les deux cas (exp. VIII et IX), les sérums sont très clairs.

Le sérum de l'expérience VIII présente une réaction très nette avec acide chlorhydrique; au-dessus du disque blanc d'albumine coagulée, apparaît dans le tube à expérience une belle coloration rose. Au contraire, pour le sérum de l'expérience IX, la réaction est négative.

Cette dernière expérience (IX) confirme d'une manière irréfutable cette conclusion, que, les fœtus morts, rien ne passe plus de fœtus à la mère; dans le cas particulier, la mère n'a nullement été incommodée par l'injection dans ses fœtus d'une dose relativement considérable de strychnine (18 mg. 3, en deux reprises différentes), et d'aconitine (2 mg. 6); d'autre part, à l'autopsie on n'a trouvé, des 2/3 de centimètre cube de rouge qu'avaient reçus les fœtus, aucune trace, ni dans le sérum de la mère, ni dans ses urines.

En raison de cette constatation, l'expérience VIII a pu nous étonner un instant par ses résultats, parce que nous n'avions pas vérifié si les fœtus étaient réellement morts; mais la survie des fœtus dans l'expérience IX rend parfaitement compte de notre résultat en apparence contradictoire avec la précédente.

Nos constatations expérimentales nous amènent aussi à signaler la résistance particulière des fœtus à certains poisons injectés; un des fœtus a pu survivre à l'injection de 1 mg. 6 de strychnine (Exp. VII); trois autres ont pu vivre au moins cinq minutes après avoir reçu chacun une dose de 3 mg. 3 de strychnine (Exp. IX).

Ce fait d'observation pourrait nuire à notre interprétation : comment dans l'expérience VII, le fœtus a-t-il pu

garder $\frac{1}{3}$ de centimètre cube de strychnine (soit une dose de 0 gr. 0016) sans que la mère en subisse d'influence fâcheuse? La dose du poison est faible et non comparable aux doses considérables injectées dans les expériences où nous avons constaté que le fœtus mort conservait ses poisons : la cobaye a pu recevoir du fœtus vivant une partie de la faible dose de strychnine injectée, sans en être nullement incommodée.

EXPÉRIENCE X. — Dans cette expérience finale, nous avons eu surtout en vue de vérifier si le fœtus mort conserve dans ses tissus la totalité des poisons injectés.

Cobaye très près du terme. Sous anesthésie et après laparotomie, on injecte à deux fœtus $\frac{1}{2}$ centimètre cube d'une solution de strophantine à $\frac{1}{100}$. Nous avons choisi de préférence la strophantine, afin d'avoir la certitude d'arrêter rapidement et complètement le cœur.

Sept minutes après notre première injection, les deux fœtus étant bien morts, nouvelle injection de 1 centimètre cube d'une solution de strychnine à $\frac{2}{100}$ à chaque fœtus. Pour compléter l'expérience, deux heures et demie après on injecte à l'un des fœtus $\frac{1}{2}$ centimètre cube de rouge.

Pendant toute l'après-midi, l'observation très attentive de la femelle en expérience nous permet de constater que le poison injecté à dose élevée dans le corps de chaque fœtus, est conservé par eux et que la mère n'a pas eu à en subir les influences fâcheuses : pas la moindre hyperexcitabilité, pas la moindre apparence d'accidents nerveux.

Sept heures et demie après notre première injection, la cobaye est sacrifiée, et on en fait immédiatement l'autopsie.

Autopsie. — On s'assure d'abord que dans les urines il n'y a pas de rouge, et en effet la réaction à l'acide chlorhydrique est négative. A l'ouverture de l'utérus, on recueille avec soin le

liquide amniotique ; on met à part les deux placentas et on coupe les fœtus en morceaux pour les réduire autant que possible, à l'aide du pilon, en une pâte informe. A ce produit de trituration, on ajoute 25 centimètres cubes d'eau distillée et on laisse macérer jusqu'au lendemain.

Le lendemain, pour rechercher la strychnine dans chacun des produits mis de côté, on a recours au réactif physiologique, la grenouille, dont l'extrême sensibilité aux plus faibles doses de strychnine est bien connue.

A une première grenouille, on injecte, dans la cavité abdominale, la totalité du liquide extrait par pression des deux placentas triturés. A une seconde grenouille, on injecte 2 centimètres cubes du liquide amniotique. A une troisième grenouille, 1 centimètre cube du liquide extrait de la trituration des fœtus.

Les deux premières n'ont rien présenté. La troisième grenouille a manifesté, douze minutes après l'injection, une hyperexcitabilité qui s'est accusée progressivement et a abouti aux crises tétaniques classiques de la strychnine.

Parallèlement on injectait, dans la cavité péritonéale d'un cobaye de 695 grammes, *10 centimètres cubes de suc d'extrait fœtal. Vingt minutes après*, l'animal est très hyperexcitable, *et il présente bientôt les accidents tétaniques de la strychnine*. Il meurt après une série de crises, trente minutes après l'injection.

De cette expérience, il ressort que la strychnine avait été conservée en totalité par les deux fœtus et qu'elle n'avait passé ni dans le liquide amniotique, ni dans le placenta. Insistons sur ce fait que par expression de nos fœtus triturés nous avons retiré 68 centimètres cubes de liquide ; nous avons là de quoi empoisonner plus de 7 cobayes adultes.

RÉSULTATS

Par l'emploi du rouge de M. Cazeneuve, substance très diffusible, facilement décelable dans les urines de la mère, non toxique pour le fœtus, nous avons pu contrôler les diverses expériences faites sur le passage des substances solubles du fœtus à la mère.

Nous avons fait deux groupes d'expériences et nous sommes arrivé à ces conclusions :

1° Lorsque le fœtus est vivant, le rouge passe très facilement dans l'urine et se retrouve dans le sang de la mère; donc, si le fœtus possède des principes toxiques solubles, il peut les transmettre à sa mère par la voie placentaire.

2° Lorsque le fœtus a été tué préalablement par l'injection d'un poison (strychnine, aconitine, strophantine), le rouge ne passe plus dans l'urine et on ne trouve trace du poison et du rouge que dans les tissus fœtaux; donc la mort du fœtus arrête le passage des substances solubles du fœtus à la mère.

CHAPITRE III

PARTIE CLINIQUE

I. — SYPHILIS CONCEPTIONNELLE

L'histoire de la syphilis semble nous offrir un exemple clinique du passage des substances du fœtus à la mère : des substances toxiques seraient introduites chez le fœtus, non plus artificiellement, directement par la main de l'expérimentateur, mais par le générateur lui-même et transmises ainsi à la génératrice.

Cette dernière genèse s'appliquerait à la syphilisation *in utero*, à la syphilis conceptionnelle, promulguée en 1854 par Diday et enseignée depuis par Hutchinson, Melchior-Robert et Fournier.

Nous décrirons sommairement, d'après Fournier, cette forme de syphilis, au point de vue particulier qui nous occupe.

Une femme devient enceinte à la suite de rapports sexuels avec son mari, qui a présenté, il y a huit ou dix ans et même plus, des accidents syphilitiques, mais n'en a pas eu depuis plusieurs années ; il a été autorisé à se marier par le médecin qui le soigne actuellement.

A aucun moment de la grossesse, cet homme n'a eu de lésions susceptibles de contaminer sa femme (dans certains

faits bien observés, il n'y a pas eu de rapports sexuels après la conception). Et cependant la femme (à l'abri de tout soupçon au point de vue des rapports sexuels extra-conjugaux) présente au cours ou à la fin de sa grossesse, généralement vers le quatrième ou le cinquième mois, des lésions manifestes de syphilis secondaire, sans avoir jamais eu l'accident initial, le chancre, ni l'adénopathie primitive, ce qui a fait dénommer par Fournier cette forme de syphilis, « la syphilis décapitée ».

Ainsi, cette femme saine, unie à un mari syphilitique, tant qu'elle n'est pas enceinte, reste indemne ; dès qu'elle devient enceinte, la syphilis apparaît aussitôt sur elle. — Pourquoi cette immunité avant la grossesse, dans l'état de vacuité de l'utérus, et pourquoi cette infection se produisant avec la grossesse, si le produit de la conception, infecté de syphilis par son père et avec lequel elle est en connexion intime, restait indifférent ?

Fournier a lui-même posé *a priori* l'existence de l'irradiation de l'imprégnation syphilitique du fœtus à la mère. — « Puisqu'il est établi que virus et microbes passent par la voie placentaire de la mère au fœtus, que le contagion syphilitique (virus ou microbes, quel qu'il soit) traverse le placenta, dans la syphilis acquise au cours d'une grossesse, pour infecter le fœtus, — pourquoi, s'il y a exosmose possible de contagion syphilitique de la mère au fœtus, l'agent infectieux étant le même, serait-on autorisé à récuser la possibilité d'un courant inverse par les mêmes voies, c'est-à-dire récuser la possibilité d'une endosmose syphilitique du fœtus à la mère à travers le placenta ? »

A côté de la syphilis hérédito-maternelle, la syphilis conceptionnelle dont elle est l'analogue, tant au point de vue

des lois auxquelles elle obéit que de l'évolution originelle qu'elle affecte, existerait effectivement en vertu des lois osmotiques. Elle deviendrait ainsi une preuve clinique du passage des produits nocifs du fœtus à la mère.

Quant à la loi de Colles, M. Charrin l'explique de la façon suivante. Par suite de la difficulté de la dialyse placentaire, la génératrice peut recevoir de faibles doses ou seulement certaines parties des sécrétions bactériennes, celles, par exemple, qui font naître l'état réfractaire; cet état réfractaire, au lieu d'accidents possibles, se produira sans troubles apparents. Des faits de cet ordre ont pu conduire à enseigner qu'un enfant syphilitique ne peut infecter la mère.

Mais, pour que la syphilis conceptionnelle, la « foetal-blood contamination » de M. Hutchinson, soit une confirmation clinique du passage des substances du fœtus à la mère, il faudrait que le contage syphilitique soit une substance soluble, une toxine, d'après les limites de nos expériences et de celles de nos devanciers. En effet, le passage des virus du fœtus à la mère n'a pas été soumis à l'expérimentation. D'autre part, on ne connaît pas la nature intime du contage syphilitique; est-ce un virus, une toxine? Nul ne saurait l'affirmer.

Nous ne savons dans quel sens l'avenir résoudra ce problème scientifique; mais *a priori*, la syphilis conceptionnelle semble bien un argument clinique en faveur du passage des substances du fœtus à la mère.

Sous la même réserve, il serait très ingénieux d'interpréter, comme l'a fait M. Charrin, les phénomènes de télégonie.

On admettrait que, par l'intermédiaire du fœtus, la

génératrice peut recevoir certains éléments : ceux-ci imprimeraient aux tissus maternels des propriétés qu'antérieurement ils auraient fait naître d'abord chez le générateur, en second lieu chez les rejetons.

Ainsi, en supposant que ces éléments transmis soient des toxines, ils se comporteraient chez la génératrice comme le font normalement les toxines, en engendrant des attributs cellulaires spéciaux. Ils accroitraient, par exemple, l'état réfractaire ; autrement dit, ils imposeraient aux cellules des activités phagocytaires nouvelles, des qualités de production des substances anti-toxiques. Grâce à cet intermédiaire intra-utérin, les tissus maternels arriveraient ainsi à posséder des caractères identiques à ceux que possèdent les mêmes tissus chez le père.

Mais, à son tour, l'économie de la génératrice transmettra aux rejetons les attributs en sa possession : le générateur pourra disparaître sans que les caractères qui procèdent de son milieu s'effacent. Qu'une fécondation soit alors provoquée par un nouveau générateur chez l'ancienne mère, le produit de cette dernière conception pourra recevoir de cette mère tel ou tel attribut ayant existé chez le premier de ces générateurs.

Ainsi s'expliqueraient, d'après M. Charrin, ces singulières ressemblances, ces bizarreries de l'hérédité désignées sous le nom de phénomènes de télégonie.

Ces faits, assez suggestifs, méritent d'être signalés : mais, ils n'ont de valeur que si l'on accorde à l'élément, transmis par le fœtus à la mère, les propriétés des toxines, dans les limites de l'expérimentation actuelle, et en admettant *a priori*, comme résolue, la question des toxines fœtales.

II. — ALBUMINURIE ET ÉCLAMPSIE

La pathologie puerpérale présente, dans l'étude de l'albuminurie et de l'éclampsie, des faits cliniques dont l'interprétation est en connexité intime avec les échanges foeto-maternels.

En effet, le fœtus puise, à l'état normal, dans le sang maternel, la quantité d'éléments nécessaires à son accroissement physiologique, par conséquent il ne doit produire qu'une quantité minime de déchets. Malgré cela, il doit se faire une excrétion, parce que la vie propre du fœtus, sa calorification (qui lui fait parfois dépasser la température de la mère), ses mouvements actifs ne peuvent se produire sans la formation de leucomaïnes, dont l'accumulation serait dangereuse (MM. Baron et Castaigne se sont promis d'étudier les toxines fœtales dans un prochain travail).

Or, tant que les voies éliminatrices de la mère, foie, rein, intestin, fonctionnent bien, les poisons normaux sont éliminés; mais, supposons que le fœtus tombe malade, soit spontanément, soit du fait de la mère, et que la mère elle-même ne puisse suffire à éliminer la superproduction de produits nocifs du fœtus : on assistera à divers accidents qui seront l'albuminurie et l'éclampsie à divers degrés.

De là est sortie la théorie fœtale de l'éclampsie. Après avoir voulu rechercher uniquement dans l'organisme maternel la cause déterminante de l'éclampsie, soit dans l'altération du système nerveux, soit dans les lésions du foie ou du rein, soit dans une auto-intoxication complexe venant du foie, du rein et autres organes éliminateurs, on s'est demandé si la cause ne siègerait pas aussi

dans le fœtus, qui se chargerait d'élaborer des poisons, dont le passage dans le sang maternel produirait des crises d'éclampsie.

C'est ainsi que, il n'y a pas deux ans, J. W. Byers attirait l'attention du deuxième Congrès international de gynécologie sur un changement d'opinion, survenu chez les médecins anglais au sujet de la pathogénie de l'éclampsie.

« Mes collègues ne croient plus maintenant que les convulsions soient toujours liées à une lésion du rein; en revanche, ils attachent actuellement plus d'importance à l'influence du fœtus comme cause de l'éclampsie ».

Cette opinion pathogénique a été préparée par des constatations anatomo-pathologiques nombreuses dans lesquelles on a trouvé, chez les fœtus des femmes mortes d'éclampsie, des lésions identiques à celles des organes maternels.

En 1895, après les premières recherches de Schmorl, Chambrelent rapportait les faits suivants à la Société obstétricale de France, à Paris.

Dans une première série de recherches expérimentales, il avait démontré que, de même que pour la mère, la toxicité du sang de fœtus était augmentée, lorsqu'il provenait d'une femme ayant présenté des accidents d'auto-intoxication éclamptiques. Dans un cas même, le sang de fœtus s'est montré plus toxique que le sang de la mère, et il a suffi de 3 centimètres cubes de sérum pour amener la mort rapide de 1 kilogramme de lapin, tandis qu'il faudrait 10 à 15 centimètres cubes de sérum d'un enfant sain. *Ce fait confirmerait nettement la toxicité fœtale.*

De là, les éléments toxiques paraissant exister dans le

sang du fœtus, il était naturel de rechercher si les lésions présentées par le foie et les reins des femmes éclamptiques ne se trouvaient pas chez le fœtus.

Avec la collaboration de Cassaët, Chamberlent a constaté chez la mère et chez le fœtus des modifications dans les reins et le foie, sous forme de dégénérescences parenchymateuses, qui pouvaient être reproduites par la traversée de poison à travers ces organes.

Bar et Guyesse ont trouvé comme Chambrelent des lésions analogues chez le fœtus et chez la mère, sans considérer toutefois ces lésions comme pathognomoniques.

Quoi qu'il en soit, le fait que des lésions observées chez le fœtus sont identiques aux lésions maternelles, prouverait d'après Vicarelli « qu'il s'agit là d'une cause circulant simultanément dans l'organisme maternel et dans celui du fœtus », et que les échanges intra-organiques du fœtus doivent être pour quelque chose dans la production de l'éclampsie.

Les faits cliniques, loin de contredire cette hypothèse, la confirment : la mort ou l'expulsion du fœtus, qui entraîne la cessation des échanges fœto-maternels, dans bien des cas, fait cesser des crises d'éclampsie, comme il fait diminuer ou enraye même complètement l'albuminurie gravidique. Les observations cliniques sont loin d'être rares ; nous en indiquerons quelques-unes, et nous donnerons à l'appui l'opinion de cliniciens, qui ont eu l'occasion de constater le fait.

Albuminurie. — J'ai déjà signalé, dit M. Vinay, la disparition de l'albuminurie succédant à la mort du fœtus dans le sein maternel.

Hippolyte a cité le cas d'une malade atteinte de rétrécissement mitral qui avait eu plusieurs avortements et qui, dans une dernière grossesse, présentait de l'anasarque et de l'albuminurie. Il arriva que celle-ci disparut dès que les mouvements de l'enfant cessèrent de se faire sentir.

Dumas cite un fait analogue que lui avait rapporté Depaul et qui était relatif à une femme ayant présenté dans ses trois grossesses de l'œdème et de l'albuminurie dès le sixième mois. L'expulsion du fœtus ne s'est faite chaque fois que beaucoup plus tard.

En 1885, Fehling a rapporté quatre observations de femmes dont la mort du fœtus diminua l'albuminurie.

Dans le *Journal Médical de Lille*, 1886, Phélisse cite le cas d'une albuminurie dans le cours d'une grossesse ; mort du fœtus, guérison de la mère, accouchement prématuré à huit mois et demi.

Dans le *Journal de gynécologie de Liège*, 1887, Charles N... cite les deux observations suivantes :

a) Primipare albuminurique au septième mois de grossesse, anasarque, insuccès du régime lacté, accouchement prématuré artificiel ; expulsion spontanée d'un enfant vivant, suites heureuses pour la mère et l'enfant.

b) Primipare albuminurique à six mois et demi de grossesse, œdème des membres inférieurs, travail prématuré spontané, suites heureuses.

Au Congrès de Genève, 1896, Morisani apportait quatre cas de guérison d'albuminurie après la mort du fœtus.

Tous ces cas relatés ne sont que de simples constatations. Voici deux observations plus détaillées :

La première a été publiée par Freeland Barbour dans l'*Edimb. med. Journ.*, février 1885 :

— Une jeune femme de vingt et un ans s'aperçoit, vers le quatrième mois de sa grossesse, d'un léger œdème des jambes, qui va croissant les mois suivants ; au septième mois elle a de l'anasarque et des flots d'albumine dans ses urines. A ce moment l'auscultation fait percevoir nettement les bruits du cœur du fœtus.

Quinze jours après, l'auteur revoit la malade et est frappé de la disparition presque complète de l'anasarque, coïncidant avec celle de l'albuminurie dans des proportions considérables. Mais le cœur du fœtus ne s'entend plus, la femme ne le sent plus remuer et cet état de choses date de huit ou dix jours. Le lendemain elle accouche d'un enfant mort et macéré.

L'auteur fait remarquer que la diminution de l'albumine et la disparition de l'œdème ont précisément daté du jour de la mort du fœtus. Discutant s'il n'y a pas eu simple coïncidence, il cite des faits semblables des D^{rs} Underhill, Maclaren et Spiegelberg.

— Enfin, en janvier 1897, M. Lannois publiait un cas très intéressant concernant une malade de trente-trois ans, qui avait eu des suppurations prolongées, d'origine tuberculeuse, et chez laquelle on pouvait supposer de ce fait une atteinte plus ou moins profonde du rein. Sous l'influence d'une grossesse, l'albuminurie augmente considérablement et il se déclare vers le cinquième mois des accidents de dyspnée urémique, aussi graves par leur intensité qu'aurait pu l'être une attaque d'éclampsie.

Le régime lacté, traitement préventif par excellence, la saignée, le chloral n'avaient nullement enrayé les accidents et on songeait à l'opportunité de provoquer l'expulsion du fœtus, lorsque celui-ci mourut (6^e mois). Il se produisit un

soulagement immédiat chez la malade, la dyspnée disparut; en deux jours, l'albuminurie diminua de moitié pour se réduire à un minimum, qui parut stationnaire; le produit de conception n'était pas encore expulsé de l'utérus (il ne le fut que le 17^e jour). Comme pour bien marquer l'importance du mal de Bright, la malade prit ultérieurement une péricardite et une pleurésie que l'expérimentation démontra n'être pas tuberculeuses.

M. Lannois fait remarquer que dans le cas de sa malade, malgré l'institution de différents régimes, l'état alarmant persistait et que la mort du fœtus vint le tirer d'embarras. Mais il pose en principe que dans cette éventualité il ne faut pas intervenir sur l'utérus, ce qui ne pourrait que faire réapparaître les accidents, contrairement à l'avis de Puech et autres, qui ont essayé de légitimer l'accouchement provoqué dans le cas d'albuminurie gravidique.

Quoi qu'il en soit, la grossesse interrompue, les phénomènes s'amendent après la mort du fœtus. Remarquons, à ce propos, que l'amélioration eut lieu, bien que l'utérus continuât à occuper sa place dans l'abdomen.

Les faits comme celui-ci, dit M. Lannois, démontrent que l'augmentation de tension abdominale et les modifications de la circulation rénale du fait de la compression n'ont qu'une valeur très minime pour expliquer l'albuminurie, puisque la mort du fœtus ne diminue pas ces deux conditions. Il est donc évident, dit M. Vinay, que l'état de gravidisme possède une action spéciale sur la circulation rénale, action que fait disparaître la mort de l'enfant. Mais il ne s'explique pas sur la nature de cette action.

La mort du fœtus agit-elle sur les lésions de néphrite gravidique? sur l'auto-intoxication que Pinard admet

comme conséquence des lésions rénales et hépatiques ou même, ainsi que l'a soutenu récemment Schmukler, comme le résultat de rétention de toxines menstruelles ? Resterait alors à expliquer la promptitude de cette action, ce qui n'est pas sans difficulté. Aussi, d'après M. Lannois, « on ne peut s'empêcher de penser que la principale cause de la disparition de l'albumine et des autres accidents doit être cherchée dans la brusque cessation des échanges qui se fait entre le fœtus et l'organisme maternel ».

Eclampsie. — De même que pour l'albuminurie, tous les jours des faits cliniques et anatomiques montrent l'importance des échanges intra-organiques du fœtus et de la mère dans la genèse de l'éclampsie.

MM. Baron et Castaigne rapportent que d'après M. Champetier de Ribes le fœtus doit jouer un rôle de premier ordre dans la pathogénie de l'éclampsie. Il y a eu dans son service, disent-ils, de nombreux cas où l'amélioration que l'on observa dans l'état de la mère ne pouvait s'expliquer que par le fait de la suppression des échanges organiques entre le fœtus et la mère ; puisque la mère est améliorée, c'est qu'elle recevait du fœtus des produits toxiques.

C'est en Angleterre et en Italie que la théorie fœtale de l'éclampsie a le plus d'adeptes. Nous allons donner à ce propos le compte rendu d'un article publié par Byers dans le *The Lancet* du 2 janvier 1897.

Parlant de la part apportée par le fœtus dans la cause de l'éclampsie, il s'exprime en ces termes :

« C'est assurément un fait digne d'être remarqué, fait que j'ai moi-même vérifié en diverses occasions, et sur

lequel Winckel a le premier attiré l'attention, que si le fœtus meurt pendant la grossesse, même dans le cas d'une femme ayant tous les symptômes prémonitoires de l'éclampsie, le danger pour la mère est entièrement écarté ou très diminué. J'ai attiré l'attention sur ce point au Congrès de Genève, dans un travail préliminaire à la question de l'éclampsie, et, dans la discussion qui suivit, les professeurs Morisani, de Naples, et Pasquali, de Rome, y firent allusion. Le premier établissait qu'avant de décider une intervention obstétricale, il fallait s'assurer si l'enfant était vivant ou non, parce qu'en diverses occurrences, il s'était assuré que la mort du fœtus mettait fin aux convulsions et à l'albuminurie. Le professeur Pasquali, de son côté, avait constaté que la mort du fœtus arrêtait l'éclampsie et il se demandait si le fœtus ne jouait pas un rôle important dans la genèse de cette redoutable complication.

« D'ailleurs, tandis que la mortalité maternelle est plus grande quand l'éclampsie se produit pendant la grossesse, la mortalité est moindre quand cette complication survient pendant le travail et encore diminuée quand elle survient pour la première fois après la naissance de l'enfant. »

Déjà, bien avant Morisani et Pasquali, Chrobak avait déclaré que l'éclampsie était une toxémie et que le chimisme de l'organisme fœtal pouvait jouer un rôle dans la production de la substance toxique, cause de l'éclampsie; car il avait constaté que la mort du fœtus exerçait une action favorable sur cette maladie.

A l'appui de ces faits, nous avons trouvé deux statistiques, résultant des cas d'éclampsie.

L'une, publiée par Bidder dans les *Archiv. für Gynäkologie*, t. XLIV, relate 455 cas d'éclampsie obser-

vés à la maternité de Saint-Petersbourg de 1873 à 1891. La fréquence, dit-il, est de 1/133 accouchements; toutefois elle semble s'être accrue dans ces dernières années, car elle est devenue de 1/100.

L'éclampsie est indépendante de l'âge; elle n'est ni épidémique, ni contagieuse. Le travail n'a aucune influence sur elle, car elle survient souvent en dehors de lui.

L'expulsion du fœtus agit favorablement sur l'éclampsie au moins dans la moitié des cas; l'éclampsie est très rare quand le fœtus est macéré.

L'autre statistique est donnée par Michel, *in* thèse Paris, 1897. Il signale 213 cas où les accès sont marqués comme ayant cessé après la délivrance.

Parmi les observations, la plupart signalent ce fait que les crises ont apparu vers le sixième mois et que le fœtus a été expulsé mort, quelquefois macéré, dans un délai de huit ou quinze jours et même parfois un mois après la cessation des accès.

Récemment, le Dr Cheinisse de Montpellier, reprenant dans une étude très documentée la pathogénie de l'éclampsie, arrivait à cette conclusion :

« Il faut reconnaître que l'interprétation fœtale serre de plus près la réalité que toutes les autres hypothèses, car celles-ci ne tiennent pas compte de ce fait que l'éclampsie ne s'observant que pendant la grossesse, le travail et les suites de couches, il faut nécessairement chercher la cause déterminante de ce syndrome uniquement dans les circonstances propres à la puerpéralité. »

L'influence fœtale dans les auto-intoxications gravidiques vient cependant d'être sinon contestée, du moins considérée comme peu importante, au dernier Congrès de

gynécologie, tenu à Marseille en octobre dernier, par M. Bouffe de Saint-Blaise.

Il reconnaît que, l'existence d'un organisme surajouté, les échanges toxiques entre les deux organismes constituent une cause d'hypertoxicité dans la grossesse; mais il n'accorde au fœtus qu'un rôle secondaire, se fondant sur les deux faits suivants : a) d'une part, qu'il y ait fœtus ou non, comme dans la grossesse molaire, il y a aussi intoxication : b) d'autre part, on devrait observer des accidents de plus en plus fréquents et graves avec la grosseur du fœtus, ce qui n'existe pas.

A ces deux objections, nous nous permettrons de répondre :

a) Que s'il y a un rapport de causalité entre l'albuminurie et la môle, puisque Schuhl, en juin 1891, a constaté que sur 192 cas de grossesse molaire, 14 fois il y avait eu de l'albumine, la grossesse molaire est en réalité un cas pathologique et, à ce titre, elle peut occasionner de l'albuminurie tout aussi bien qu'une lésion du foie, par exemple. La localisation utérine de cette lésion pathologique ne lui concède donc pas une valeur absolue; la grossesse molaire n'est qu'un cas particulier des nombreuses lésions organiques entraînant l'albuminurie.

b) On sait, d'une part, qu'il y a une plus grande prédisposition aux convulsions dans les grossesses multiples.

Clément, *in* thèse Paris 1894 constate que la proportion d'éclampsie n'est que de 1/350 dans les grossesses simples, tandis qu'elle est de 1/15,5 dans les grossesses gémellaires.

A côté de cela, dans toute grossesse fœtale, comme le dit Tweedy, il y a superproduction de toxines, qu'on doit

attribuer en grande partie à l'accroissement du fœtus; c'est ainsi que l'éclampsie dans l'ante-partum n'éclate le plus souvent que vers le sixième ou septième mois, alors que le fœtus commence à avoir une organisation plus complexe, et que les produits excrémentitiels sont plus abondants et arrivent à entraver l'élimination maternelle. Les accidents éclamptiques sont encore plus fréquents avec les gros fœtus qu'avec les petits, par suite des excédents de nutrition et des déchets perdus, toutes choses égales d'ailleurs, qui contribuent à la formation des toxines; et ils sont bien plus graves à cause de la difficulté éventuelle de l'accouchement provoqué avec un gros fœtus, en vue de réaliser l'état de vacuité de l'utérus.

Ainsi, l'éclampsie serait bien une toxémie, et le chimisme fœtal peut et doit être incriminé dans la production de la substance toxique, qui serait la cause de l'éclampsie. C'est à cette opinion que se rattachent Chrobak, Nikiforow, Morisani, Pasquali, Potter, Byers, Kier, Kollmann, etc.

Néanmoins il ne faut pas pour cela considérer l'éclampsie comme étant uniquement liée à la présence du fœtus dans l'utérus. L'éclampsie peut éclater et éclate souvent après l'accouchement et alors que l'utérus est complètement débarrassé de son contenu, d'après une statistique récente de Townsend (*Boston med. Journal*, 4 mars 1897) la proportion de cas d'éclampsie serait de :

Ante-partum	43 à 59 0/0
Post-partum	16 à 31 0/0

C'est que, selon l'opinion très explicite de Pestalozza, entre la présence du fœtus dans l'utérus et la réalisation

de l'accès éclamptique, il y a un anneau intermédiaire constitué par les lésions anatomiques qui, elles, sont en rapport d'une part avec la présence de l'œuf dans l'utérus, d'autre part avec les manifestations éclamptiques. C'est de la plus ou moins grande étendue de ces lésions que dépend la réalisation de l'insuffisance hépatique et rénale, mais celle-ci, une fois réalisée, la présence de l'œuf dans l'utérus n'est plus un facteur nécessaire et les désordres peuvent se manifester sous l'influence d'une cause en apparence insignifiante; c'est ainsi que le foie étant déjà lésé, un trouble intestinal, par la surcharge des toxines qu'il détermine, pourra suffire à donner naissance brusquement à l'insuffisance fonctionnelle de la glande hépatique et, partant, à provoquer un accès d'éclampsie.

M. Lannois n'en avait pas induit davantage de ses expériences avec M. Briaud et de ses observations personnelles, comme le lui a fait dire Cheinisse; nous nous rattacherons à ses conclusions.

Dans certains cas, lorsque les voies éliminatrices maternelles sont antérieurement lésées, elles peuvent suffire à éliminer les déchets de la mère, mais elles deviennent insuffisantes devant la surcharge du sang maternel par les produits nocifs d'origine fœtale. L'état méiopragique de ces organes éliminateurs cesse dès que la mort du fœtus, interrompant la circulation placentaire, fait cesser brusquement les échanges entre le plasma maternel et les humeurs fœtales.

Le fœtus peut donc être considéré, de l'avis de M. Lannois, comme un des éléments importants des divers accidents de la grossesse, mais il n'est que l'un des multiples facteurs capables de produire l'albuminurie ou l'éclampsie.

Pour que son action se fasse sentir, il faut une lésion antérieure des organes éliminateurs maternels.

Mais avant de pouvoir tirer de ces faits d'observation une conclusion définitive, il reste à élucider la question des toxines fœtales et de la nature intime des échanges fœto-maternels. MM. Baron et Castaigne se sont promis de faire, dans un prochain travail, des recherches sur les toxines fœtales ; *a priori*, on peut admettre leur existence, car nombre de faits de constatation clinique viennent à l'appui, mais nous ne savons si l'expérimentation, qui dans le cas présent est difficile, nous en donnera une confirmation définitive.

CONCLUSIONS

I. Des expériences antérieures ont démontré que diverses substances solubles (solutions salines, matières colorantes, toxines), injectées directement au fœtus, sont transportées par la circulation au placenta et traversent cet organe ; on les retrouve dans les tissus ou les urines de la mère.

II. Nous avons étudié chez le cobaye les injections intra-fœtales du rouge de M. Cazeneuve (rosaniline trisulfonate de soude) et nous avons pu déceler cette substance dans le sang ou dans l'urine maternelle très rapidement après l'injection (25 minutes, exp. III) ; et grâce à une diurèse abondante, produite par cette substance, suivre facilement les diverses phases de son élimination.

III. De nos expériences personnelles, il ressort qu'il faut, pour que les substances injectées dans le fœtus passent à la mère, que celui-là soit vivant ; c'est une vérification expérimentale directe de l'hypothèse émise par MM. Baron et Castaigne.

Le fœtus mort, les échanges fœto-maternels sont brusquement arrêtés ; on ne retrouve trace de la substance injectée que dans les tissus fœtaux. Ce fait explique les résultats contradictoires de certains expérimentateurs qui

n'ont pas retrouvé dans les urines maternelles des substances même très diffusibles, parce qu'elles ont tué le fœtus.

IV. Ces données expérimentales nous conduisent à admettre l'explication suivante de certains faits cliniques : *Pendant la vie du fœtus*, si celui-ci possède des principes toxiques solubles, il peut les transmettre à sa mère.

En cas d'insuffisance des voies éliminatrices maternelles, nous dirons, avec M. Lannois, que les produits de déchet de la vie du fœtus peuvent contribuer, pour une part, à l'auto-intoxication maternelle et, par suite, jouer un rôle dans l'éclampsie et les autres accidents de l'albuminurie gravidique.

V. On peut supposer que la diminution ou la disparition complète des accidents gravidiques, constatée dans certains cas après la mort du fœtus, est due principalement à la cessation des échanges fœto-maternels.

VI. Mais il reste à élucider la question des toxines fœtales et de la nature intime des échanges fœto-maternels.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ARLOING.

Vu, et permis d'imprimer
LE RECTEUR,
G. COMPAYRÉ.

Vu :
LE DOYEN
LORTET.

ERRATA

- Page 36, ligne 8, *au lieu de* : que le chlorure de sodium, *lire* :
que du chlorure de sodium.
- P. 37, avant-dernière ligne, *au lieu de* : extériorisation, *lire* :
éviscération.
- P. 39, dans exp. II, *au lieu de* : deux fœtus jusqu'à terme, *lire* :
deux fœtus presque à terme.
- P. 41, ligne 16, *au lieu de* : 1 centimètre cube, répartie..., *lire* :
1 centimètre cube de rouge, répartie...
- P. 44, dans exp. IV, 5^e ligne, *ajouter* : les fœtus présentent
immédiatement des contractions violentes.
- P. 45, au bas de la page, 7^e avant-dernière ligne, *au lieu de* :
survie de 7 heures, *lire* : survie de 4 heures.
- 5^e avant-dernière ligne, *au lieu de* : jaune citron, *lire* :
jaune citrin.
- P. 49, ligne 21, *avant* : car les fœtus..., *ajouter* : nous ajouterons
que la sidération des fœtus n'a certainement pas été
immédiate, car...
- P. 61, 4^e ligne, *au lieu de* : Chamberlent, *lire* : Chambrelent.
- P. 66, 3^e ligne au bas de la page, *au lieu de* : résultant, *lire* :
relatant.
-

BIBLIOGRAPHIE

- GUSSEROW, Verhandlungen der Versammlung deutschen Gynäkö-
logen in Münschen, 27 septembre 1877.
- SAVARY, Archiv für Gynäk, t. III.
- BAR, De l'hydramnios (thèse de Paris, 1881).
- TÖRNNGEN, Société de biologie, 9 juin 1888.
- CHAMBRELENT, Semaine médicale, p. 285, 1895.
- BYERS, Semaine médicale, p. 375, 1896.
- PESTALOZZA, Settimana med. dello Sperimentale, 12 et 19 décem-
bre 1896, 2 janvier 1897.
- TWEEDY, Eclampsia (Lancet, 22 février 1896).
- VICARELLI, Riv. d'obst. gyn. et ped., janvier 1896.
- BYERS, The pathology of eclampsia (Lancet, 2 janvier 1897).
- LANNOIS, Lyon médical, 10 janvier 1897.
- ACHARD et CASTAIGNE, Soc. de biologie, 18 décembre 1897.
- BAR et GUYESSE, Soc. obst. de France, 23 avril 1897.
- LANNOIS et BRIAU, Lyon médical, 6 mars 1898.
- BARON et CASTAIGNE, Arch. de méd. exp., septembre 1898.
- BOUFFE DE SAINT-BLAISE, Semaine médicale, 19 octobre 1898.
- CHARRIN, Archives de physiologie, octobre 1898.
- CHEINISSE, Semaine médicale, 4 juin 1898.
- DREYFUS, Perméabilité rénale (thèse de Lyon, 1898).
- CHARPENTIER, Traité d'accouchements, t. I, p. 750.
- DELORE, Art. Placenta du dict. encyclop. des sciences médicales.
- FOURNIER, De la syphilis et du mariage, p. 44.
- RIBEMONT-DESSAIGNE, Obstétrique, pp. 100 et 117.

TABLE

AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION.	7
CHAPITRE PREMIER. — Historique	9
CHAPITRE II. — Partie expérimentale proprement dite	18
I. Expériences de MM. Lannois et Briau	18
A. Expériences avec le salicylate de soude	19
B. Expériences avec l'iodure de potassium	20
C. Expériences avec le bleu de méthylène.	21
II. Expériences de MM. Baron et Castaigne.	23
1° Injection à des fœtus d'animaux.	23
2° Injection à des fœtus humains (bleu de méthylène)	27
III. Expériences de M. Charrin sur la transmission des toxines du fœtus à la mère.	29
IV. Expériences personnelles	32
CHAPITRE III. — Partie clinique.	55
I. Syphilis conceptionnelle.	55
II. Albuminurie et éclampsie	59
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	75

